ÜBER DIE

EXPERIMENTELLE ERZEUGUNG

VON

HARNSTEINEN.



ÜBER DIE

EXPERIMENTELLE ERZEUGUNG

VON

HARNSTEINEN.

VON

PROF. DR. W. EBSTEIN UND **DR. ARTH. NICOLAIER**

GEH. MEDICINALRATH UND DIREKTOR — PRIVATDOZENT UND I. ASSISTENZARZT

DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN GÖTTINGEN.

MIT EINGEHEFTETEM ATLAS
ENTHALTEND 6 TAFELN IN LICHTDRUCK.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1891.

Kgl Universitätsdruckerei von H. Stürtz, Würzburg.

Vorrede.

Die nachfolgende Arbeit wurde im Anschluss an das von einem von uns (Ebstein) über die Natur und Behandlung der Harnsteine (Wiesbaden 1884) veröffentlichte Buch unternommen, als dessen Ergänzung und Erweiterung dieselbe, obwohl sie ein in sich völlig abgeschlossenes und selbständiges Ganze bildet, angesehen werden kann. Unsere Versuche, welche vorzugsweise die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen bei Thieren durch Oxamidfütterung betreffen, haben, indem sie die Anschauungen, welche in dem Buche über die Harnsteine betreffs der Entstehung und des Aufbaues derselben vertreten worden sind, durchaus bestätigen, zu einer, wie wir hoffen, befriedigenden Lösung dieser Fragen geführt.

Göttingen, 24. März 1891.

Die Verfasser.

Inhalts-Uebersicht.

I. Kapitel.

II. Kapitel.

---

[1]) Im Texte S. 90 steht an dieser Stelle irrthümlich „Oxamid" statt „Oxanilid".

I. KAPITEL.

Einleitung.

Eigene und fremde Anschauungen über den Aufbau der Harnsteine. Experimentelle Erzeugung von Harnsteinen innerhalb des Thierkörpers durch Einbringung fremder Körper in die Harnblase. Versuche, ausserhalb des Thierkörpers Harnsäure- und Uratsteine zu erzeugen. Eigene Versuche betreffs der Erzeugung von Harnsteinen durch Oxamidfütterung.

Einer von uns (E.) hat in seinem Werke über die Natur und Behandlung der Harnsteine[1]) Ansichten über den Aufbau derselben vertreten, welche von den zur Zeit herrschenden sehr erheblich abweichen. Dieselben lassen sich dahin kurz zusammenfassen, dass schon die kleinsten Harnconcretionen: der Harnsand und der Harngries aus einer die Form und Grösse derselben bestimmenden organischen, der grossen Gruppe der Eiweisskörper zugehörigen Substanz und dem betreffenden Steinbildner bestehen, und dass die Harnconcretionen, wofern sie sich vergrössern, immer durch Apposition wachsen, welche sich theils durch concentrisch schaligen, radialfaserigen Aufbau, theils durch Anlagerung krystallinischer, ungeordneter, wirrer Massen, theils durch Combination beider vollzieht, und zwar immer unter der Mitbetheiligung dieser organischen, den Eiweisskörpern zugehörigen Substanz. Versiegt die Bildung dieser Substanz,

[1]) Ebstein, Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884.

so hört das Wachsthum der Steine auf. A. a. O. ist dieser Satz für die verschiedenen Arten der Harnsteine von einem von uns auf Grund ausgedehnter Untersuchungen bewiesen worden. Es braucht daher an dieser Stelle darauf nicht genauer eingegangen zu werden, ebensowenig wie auf die dort ebenfalls erörterten gleichartigen Arbeiten und Bestrebungen früherer Forscher, welche in dieser Beziehung zum Theil schon in weit zurückliegender Zeit gemacht worden waren. Keine dieser Arbeiten hatte sich einer allgemeineren und dauernden Anerkennung zu erfreuen. Es findet dies wohl wesentlich darin seine Erklärung, dass die Frage, welchen Antheil diese eiweissartige oder, wie man sie früher zu nennen pflegte, „animalische" Substanz an dem Aufbau der Harnsteine habe, niemals zu einem für das Verständniss ihrer Entstehung zufriedenstellenden Abschluss gebracht worden war. Die Sache blieb also trotz der mannigfachen, mühevollen und dankenswerthen Bestrebungen sehr verdienstvoller Forscher auf dem alten Standpunkte. Auch durch die Anfertigung von Harnsteindünnschliffen und deren mikroskopische Untersuchung, insbesondere auch mit Hilfe des polarisirten Lichtes — eine Untersuchungsmethode, welche den Mineralogen und Geologen bei der Erforschung der feineren Verhältnisse der Mineralien sehr beachtenswerthe Ausbeute geliefert hatte — kam man nicht weiter. A. Krüche[1]) hat in seiner Inauguraldissertation, welche er unter Hermann Maas', Cohnheim's und Zirkel's Leitung verfasste, den ersten Versuch gemacht, sich mit Hilfe dieser Methode über den Aufbau der Uratsteine grössere Klarheit zu verschaffen. Krüche kam zu dem Resultat, dass bei ihnen um ein Conglomerat von Krystallisationscentren — welche theils aus blättchenartigen Krystallen von Harnsäure theils aus feinsten Körnchen von Harnsäure oder harnsaurem Natron, theils aus organischer Substanz bestehen — sich in concentrischen Schichten, deren einzelne Krystalle aber immer die radiale Anordnung beibehalten, die Harnsäure ablagere. An die Krüche'sche Arbeit schloss sich die von Ultzmann[2]) an, welcher seine nach den gleichen Methoden angestellten Untersuchungen auf

---

1) Krüche, Arno, Ueber die Struktur und Entstehung der Uratsteine. Jena 1879.

2) Ultzmann, R., Die Harnconcretionen des Menschen. Wien 1882.

alle Harnsteine ausdehnte und mit Hilfe derselben zu dem allgemeinen Resultate gelangte, dass die Harnsteine als wahre krystallinisch concretionäre Bildungen, die in ihrer Massenkrystallisation den krystallographischen Gesetzen für die betreffenden Steinbildner unterworfen sind, anzusehen seien. Diese und verwandte Anschauungen, welche gelegentlich immer noch von namhafter Seite vertreten werden[1]), sind von einem von uns a. a. O. nicht nur widerlegt worden, sondern es ist gleichzeitig durch das eingehende Studium des aus eiweissartiger Substanz bestehenden Gerüstes der Harnsteine nach den verschiedensten Richtungen dasselbe in heut fast allseitig anerkannter Weise, wie bereits oben bemerkt wurde, als unerlässliche Bedingung für die Entstehung und den Aufbau der Harnsteine nachgewiesen worden.

Obgleich man auf diese Weise durch das Studium der Harnsteine von Menschen und Thieren zu einer einwurfsfreien Vorstellung über den Aufbau der Harnsteine gelangte, erschien es doch wünschenswerth, den Entwicklungsgang der Harnconcretionen auf experimentellem Wege genauer zu erforschen. Wenn dies gelänge, war es zu hoffen, dass es möglich sein würde, die Lücken unseres Wissens, welche auch nach noch so genauer Erforschung des Krankheitsproduktes, des fertigen Steines, naturgemäss bleiben mussten, wenn auch nicht völlig auszufüllen, doch wesentlich zu verkleinern. Freilich mussten wir uns sagen, dass die in dieser Hinsicht auszuführenden neuen Versuche von anderen Grundsätzen aus angestellt werden mussten, als es seither üblich gewesen war. Es fehlt nicht an Versuchen, künstliche Harnsteine sowohl innerhalb als ausserhalb des Thierkörpers zu erzeugen.

Was die Experimente anlangt, die darauf hinzielten, im Körper des lebendigen Thieres Harnsteine hervorzubringen, so wurden sie

1) Roberts hat neuerdings in einer Sitzung der Royal med. and chir. Society in London [vergl. das Referat in der deutsch. med. Wochenschr. 1890 S. 359 Nr. 17] den Harnsand als einen spontanen Niederschlag der Harnsäure erklärt, welcher einer Wechselwirkung verschiedener Faktoren seine Entstehung verdankt, als deren wahrscheinlich wichtigsten er den Ueberschuss an Säure hervorhebt, woneben er ferner noch die Armuth an salinischen Bestandtheilen, geringe Menge von Pigment und einen hohen Prozentsatz der Harnsäure selbst anführt.

alle im wesentlichen nach ein und demselben Schema angestellt. Sie fügten den durch die pathologischen Erfahrungen gewonnenen Thatsachen keine neuen hinzu. Bei allen diesen früheren an Thieren angestellten Versuchen handelt es sich unseres Wissens theils allein, theils zunächst darum, zu zeigen, was auch unter gewissen pathologischen Verhältnissen am Menschen so und so oft erwiesen worden ist, nämlich, dass sich um fremde Körper, welche in die Harnblase eingebracht werden, unter gewissen Bedingungen Steine bilden können. Die ältesten Versuche, welche uns in dieser Beziehung bekannt geworden sind, rühren von Anton Nuck[1]) her. Derselbe theilt in seiner Adenographia curiosa mit, dass von ihm, nachdem das Hypogastrium eines Hundes geöffnet worden und in die aus der Wunde herausgezogene Harnblase eine Oeffnung gemacht worden war, durch dieselbe ein Holzkügelchen in die Blase eingeführt worden sei. Es habe sich dann nach mehreren Wochen um die in der Blase befindliche Holzkugel herum ein steiniger Ueberzug entwickelt. Dem Thiere selbst seien daraus anscheinend keine andern Beschwerden erwachsen, als dass es zu öfterem Harnlassen gereizt wurde. Nuck wollte durch diesen Versuch den Nachweis liefern, dass bei Anwesenheit eines geeigneten Steinkernes die Harnsteine in der Blase sich vergrössern könnten und vergleicht den hierbei sich vollziehenden Vorgang mit der Bildung der Kandiskrystalle.

Sheldon[2]) modificirte den Nuck'schen Versuch in der Weise, dass er die Versuchshunde zeitweise mit Krapp fütterte. Die danach entstehende Inkrustation des in die Blase eingebrachten fremden Körpers zeigte dann verschieden gefärbte Schichten, indem der Farbstoff des Krapps eben nur in den Zeiten, wo die Krappfütterung statt hatte, abgelagert wurde. — Die in neuester Zeit in dieser Richtung angestellten Versuche rühren von N. Studensky[3]) her.

---

1) A. Nuck, Adenographia curiosa et uteri foeminei anatome nova. edit. aliis auctior. Lugd. Batav. 1722, pag. 78.

2) Sheldon citirt nach G. R. Schultens de causis imminutae in re publica Batava morbi calculosi frequentiae. Lugd. Batav. 1802.

3) N. Studensky, Zur Lehre von den Harnblasensteinen. Med. Centr.-Bl. Berlin 1872. S. 836. Nr. 53 und Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 7. S. 171. Leipzig 1876—77.

Sie gingen in ihrem Ziele über die früheren heraus. Zwar brachte er in gleicher Weise wie seine Vorgänger fremde Körper in die Harnblase von Hunden, aber bei einem Theil derselben modificirte er die Versuche in der Weise, dass er bei gemischter Nahrung (Bouillon, Fleisch und Brod) dem Futter der Hunde theils 2 %oige Milchsäure, theils 1,25 %oige Oxalsäure, theils 0,1 %oigen Kalk hinzusetzte. Obgleich er nun in einzelnen Fällen auf den eingeführten Fremdkörpern Niederschläge theils von phosphorsaurem, theils von oxalsaurem Kalk, theils von harnsaurem Natron eintreten sah, so fanden sich die Ablagerungen von oxalsaurem Kalk und von Harnsäure unter Umständen, wo dieselben von vornherein nicht erwartet wurden. Niederschläge von phosphorsaurem Kalk fand Studensky auf den in die Blase eingeführten Fremdkörpern trotz des Genusses kalkhaltigen Wassers auch nicht constant, so dass er zu der Ansicht kam, dass für die Erklärung der Entstehung solcher Auflagerungen auf die in die Blase eingebrachten fremden Körper die Annahme einer gewissen Anlage nicht umgangen werden könne. Nur in einem seiner zahlreichen und mühsamen Versuche gelang es Studensky, einen wirklichen Blasenstein zu erzeugen, welcher aus Phosphaten bestand, und welcher im Gefolge von chronischem Blasencatarrh und alkalischer Harngährung entstanden war. Dieser Stein hatte das ansehnliche Gewicht von 43 g und hatte sich in analoger Weise wie die Blasensteine um fremde Körper in der menschlichen Harnblase, um eine Perle von 2,4 g Gewicht entwickelt, welche länger als 3 Jahre in der Blase des Hundes gelegen hatte. In dem Nierenbecken und den Nieren desselben Thieres fanden sich analoge Ablagerungen von lockerer Beschaffenheit, die sich offenbar schnell gebildet hatten, so dass die Nierenbecken und Nieren mit feinen Steinen vollgestopft erschienen. Auch bei ihnen kann nicht daran gezweifelt werden, dass sie sich in gleicher Weise entwickelt hatten, wie die Blasensteine. — Die Versuche von Studensky bestätigen einestheils die Sätze, welche von einem von uns betreffs der Harnsteinbildung um die in die Harnblase eingebrachten fremden Körper aufgestellt wurden und liefern anderntheils zur Entstehungsgeschichte von Phosphatniederschlägen auf denselben einen Beitrag. Studensky's Versuche vermochten aber nicht über die für die Aetiologie der menschlichen Harnsteine so wichtige Harnsäure und

Oxalatausscheidung Rechenschaft zu geben. Es gebührt Paul Bert das Verdienst, dass er wenigstens der Aetiologie der ersteren experimentell näher getreten ist. Freilich lieferte sein in dieser Beziehung angestellter Versuch auch nur ein negatives Resultat. Man kann aus Bert's Versuch nur schliessen, dass keineswegs bei der Harnsäureausscheidung auf die in die Blase eingebrachten fremden Körper der Fütterung ein entscheidender Einfluss zukommt.

Alles in Allem haben die sämmtlichen Versuche behufs experimenteller Erzeugung von Harnsteinen zur Aufklärung der Pathogenese dieser Concremente beim Menschen nicht mehr zu Tage gefördert, als sich einem von uns[1]) aus der Analyse der Beobachtungen von Steinen um Fremdkörper in der menschlichen Harnblase ergeben hat, und welches sich folgendermassen zusammenfassen lässt:

Fremde Körper können Kerne von Harnsteinen werden, wofern ausser ihnen ein entzündlicher Prozess von einer gewissen Intensität in den Harnwegen vorhanden ist, wodurch das Material zum Aufbau des organischen Gerüstes der Harnsteine geliefert wird; beim Fehlen eines solchen entzündlichen Prozesses tritt keine Steinbildung, sondern höchstens eine geringfügige Inkrustation des Fremdkörpers (Ueberrindung) ein. — Die hier in Frage kommenden entzündlichen Prozesse sind eitrige oder schleimig-eitrige Catarrhe, welche ebensowenig bei den Harnsteinen, welche durch die in die Harnblase gebrachten Fremdkörper bei Thieren experimentell erzeugt werden, wie bei den in analoger Weise entstehenden Harnsteinen in der Harnblase des Menschen durch die betreffenden Fremdkörper an sich, sondern durch die mit denselben in die Harnblase eingeführten Entzündungserreger, die wohl ausnahmslos mikroparasitärer Natur sind, vermittelt werden. Ueber die weitaus zahlreichsten Fälle von Harnsteinbildung beim Menschen, welche ohne diese schon durch die Beschaffenheit des Harns der betreffenden Individuen leicht erkennbare, in den Harnwegen sich abspielende Krankheitsprozesse entstehen — und in diese Kategorie gehören vornehmlich u. A. die allermeisten Harnsäure- und Uratsteine — geben die sämmtlichen seitherigen Versuche, welche über

[1]) Ebstein l. c. 119.

die Erzeugung der Harnsteine angestellt wurden, absolut keinen Aufschluss. Wohl können sich beim Menschen auch zu den nicht im Gefolge von catarrhalischen u. s. w. Prozessen der Harnwege entstehenden Harnsteine solche krankhafte Vorgänge in diesen Theilen des Harnapparats hinzugesellen, aber in solchen Fällen handelt es sich um lediglich secundär entstandene Prozesse, welche nicht einmal von den Harnsteinen selbst abhängig sind, sondern lediglich unter dem Einfluss von Mikroparasiten sich entwickeln, die in irgend welcher Weise in den menschlichen Organismus bezw. direkt oder indirekt in die Harnwege eingedrungen sind. Denn die Harnsteine an und für sich, welcher Art sie auch sein mögen, können wohl die Harnorgane mehr oder weniger mechanisch reizen, aber keinenfalls einen Eiterungsprozess erzeugen. — Nachdem durch die nach der alten Nuck'schen Methode angestellten Versuche die Möglichkeit gegeben war, durch Einbringung von fremden Körpern in die Harnblase von Thieren experimentell Harnsteine zu erzeugen, wofern durch gleichzeitig vorhandene entzündliche Prozesse in den Harnwegen das Material für das organische Gerüst der Concremente gegeben war, blieb für das Experiment die wichtige Aufgabe bestehen, im lebenden Körper Harnsteine zu bilden, ohne dass ein fremder Körper als sogenannter Steinkern in den thierischen Organismus eingebracht wurde und ohne dass derartige entzündliche Prozesse in den Harnorganen vorhanden sind. In seinem Buche über Harnsteine hat einer von uns in dem die Aetiologie und Pathogenese derselben betreffenden Theile erstens den Nachweis zu liefern versucht, dass gewisse Steinbildner, insbesondere die Harnsäure, indem sie nekrotisirend auf die Gewebe wirken, sich das für die Bildung des Steinkernes und den Aufbau der Concremente nothwendige Material an Eiweiss oder eiweissartigen Substanzen selbst schaffen können, sowie zweitens zu ermitteln versucht, welche besonderen Bedingungen nothwendig sind, um dies in dem thierischen Organismus zu bewirken. — Inzwischen hat Emil Pfeiffer[1]) durch eine Reihe von Versuchen, die ohne Inanspruchnahme des Thierkörpers angestellt wurden, die Frage über die Quelle der für die Anlage und die Ent-

---

[1]) Verhandlungen des 5. Congresses für innere Medizin. Wiesbaden 1886. S. 448 und folgende.

stehung der harnsauren Steine nothwendigen organischen Substanz zu lösen gesucht. Die Pfeiffer'schen Versuche bestanden erstens darin, dass er Klümpchen chemisch reiner, fein gepulverter Harnsäure mit nicht filtrirtem Harn übergoss, den er häufig, täglich ein oder mehrere Male erneuerte. Pfeiffer beobachtete, indem er dies längere Zeit, reichlich einen Monat fortsetzte, dass diese Klümpchen zu kleinen Steinchen heranwuchsen, welche lediglich aus Harnsäure und harnsauren Salzen bestanden. Ueberdies aber ergab die Untersuchung der Steinchen, welche Pfeiffer nach den von Ebstein angegebenen Untersuchungsmethoden anstellte, dass dieselben ein sehr schönes und vollkommen organisches Gerüst besassen, welches viel fester und compakter war als das der natürlichen Harnsteine. Pfeiffer denkt sich auf Grund seiner Versuche, dass die harnsauren Steine in der Weise entstehen, dass in einem Schleimflöckchen, einem Gerinnsel von Eiweiss oder einem Blutgerinnsel, welche, mit Urin imbibirt, längere Zeit in den Harnorganen verweilen, zunächst, ohne dass Sedimentbildung in den Harnorganen entsteht, durch Anziehung von ein oder zwei Harnsäurekrystallen zur Bildung eines Harnsteinkernes Veranlassung gegeben ist. Es seien dann innerhalb der Harnwege Bedingungen vorhanden, welche die Ausscheidung dieses kleinen Steinkernes verhindern, und sei der Urin reich an Harnsäure, dann werde derselbe, wie Pfeiffer sich ausdrückt, unwiderstehlich zu einem grossen Harnsteine anwachsen. Pfeiffer kommt auf Grund seiner Versuche betreffs des Ursprunges des organischen Gerüstes der Harnsteine zu der Ansicht, dass man, um die Entstehung des organischen Gerüstes beim Wachsen der Harnsteine zu erklären, keine besonderen Einrichtungen anzunehmen brauche, indem auch der normale Urin hinreichend organisches Plasma besitze, um das organische Gerüst der Harnsteine zu liefern. Die concentrische Schichtung der Steine lässt Pfeiffer dadurch entstehen, dass aus jedem in der Blase befindlichen Urin beständig Harnsäure auf die Steine abgelagert wird. Die Schichtung lässt Pfeiffer ebenso wie Krüche durch den mit der Harnsäure abgelagerten Harnfarbstoff zu Stande kommen.

Es lässt sich von vornherein die Möglichkeit nicht leugnen, dass die auch im normalen Harn enthaltenen organischen (animalischen) Stoffe (Schleim und Kohlehydrate — thierisches Gummi —)

in der Weise, wie Pfeiffer es sich denkt, das organische Gerüst für die bei seinen Versuchen erhaltenen harnsauren Concremente liefern können. Indessen lässt sich leicht erweisen, dass bei der Pfeiffer'schen Versuchsanordnung eine Reihe von Fehlerquellen vorhanden sind. Insbesondere muss hier zuerst die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit betont werden, dass die in dem Harn sich ansiedelnden und sich rasch vermehrenden Mikroorganismen das Material für das organische Gerüst der von Pfeiffer mit Hilfe seiner Harnsäureklümpchen künstlich erzeugten Harnsteine bilden können. Es ist mit dieser Möglichkeit um so mehr zu rechnen, weil bekanntlich bei dem Aufbau gewisser Harnsteine und anderer bei Menschen und Thieren vorkommender Concremente die Mikroorganismen eine wesentliche Rolle spielen[1]). Dass dies aber bei der Entwicklung kleiner harnsaurer oder Uratconcremente der Fall ist, muss nach den von einem von uns (Ebstein) angestellten Untersuchungen in Abrede gestellt werden[2]). Zum mindesten ebenso anfechtbar sind die Schlüsse, welche Pfeiffer aus einem anderen Versuche macht. Derselbe bestand darin, dass zwei kleine vorher gewogene Harnsteine 35 Tage lang in täglich erneuertem, sehr harnsäurereichem, vorher nicht filtrirten Harn belassen wurden. Während dieser ganzen Zeit fand nur einmal eine geringe Sedimentbildung von Uraten in dem betreffenden Urin statt, und es schieden sich nur zuweilen solche einzelne Harnsäurekrystalle aus, deren Ansatz an die Harnsteine durch häufiges Bewegen des Gefässes verhindert wurde. Am 36. Tage hatten diese Harnsteine um $^1/_5$ ihres ursprünglichen Gewichtes, nämlich um 0,163 g, zugenommen. Als selbstverständlich müssen wir voraussetzen, dass die Concremente bis zum constanten Gewicht bei 100^0 C. sowohl beim Beginn als auch nach Beendigung des Versuches getrocknet und gewogen worden sind. Ob die Gewichtszunahme der Steine durch Apposition bedingt worden ist, geht aus Pfeiffer's Darstellung nicht hervor, denn es sind die Masse der Steine nicht angeführt, und Pfeiffer war ja überdies bemüht, den Ansatz der Harnsäure an diese Steine zu verhindern. Es scheint also die Gewichtszunahme derselben lediglich durch Intussuscep-

1) cf. Ebstein l. c. S. 100.

2) cf. Ebstein l. c. S. 45 und folgende.

tion bedingt worden zu sein. Es ist bekannt, dass Heinrich Meckel[1]) das Intussusceptionswachsthum eine grosse Rolle bei der Vergrösserung der Harnsteine spielen lässt. Dass bei 100° C. ausgetrocknete Harnsteine, wie wir dies bei den Pfeiffer'schen Versuchen annehmen müssen, eine gewisse Menge von Harnbestandtheilen in sich aufnehmen könnten, ist verständlich, ebenso aber auch, dass dies als Intussusceptionswachsthum im Meckel'schen Sinne nicht angesehen werden kann. Es ist aus den angeführten Erwägungen uns nicht klar geworden, woraus Pfeiffer die Berechtigung ableitet, sich aus dieser Gewichtszunahme der Harnsäuresteine im Harn ein ungefähres Bild von der Zeit zu machen, innerhalb welcher kleine schrotkorn- bis erbsengrosse Harnsäure-Nierensteine, welche doch offenbar durch Apposition sich vergrössern, zu diesem Umfange heranwachsen. Pfeiffer hat, wie bereits angeführt, angenommen, dass in den Harnwegen existirende Harnsäuremassen bei sonst ganz normalem Urin zu einem völligen typischen mit allen charakteristischen Eigenschaften versehenen Harnsteine heranwachsen müssen. Aus den Versuchen Pfeiffer's kann dies jedenfalls nicht geschlossen werden. Es ist wohl angenommen worden, dass Harnsäurekrystalle innerhalb der Harnwege ausfallen. Es ist diese Annahme aber hinfällig geworden, nachdem einer von uns (Ebstein)[2]) gelehrt hat, dass auch die harnsauren Sand- und Grieskörner, selbst wenn dieselben in Formen auftreten, welche Krystallconglomeraten oder auch besonders grossen Einzelkrystallen zum Verwechseln ähnlich zu sein scheinen, stets ein den einzelnen harnsauren Sandkörnern in Form und Grösse ganz vollkommen entsprechendes, aus einer eiweissartigen Substanz bestehendes Gerüst besitzen, so dass man — und dies ist auch für die ärztliche Praxis von einer nicht zu unterschätzenden Wichtigkeit — in der Lage ist, aus Harnsäure oder aus Uraten bestehenden im Körper gebildeten Sand von Harnsäuresedimenten mit Sicherheit zu unterscheiden. Dass die concentrische Schichtung wie der Harnsteine überhaupt so auch insbesondere der Harnsäure- und Uratsteine im wesentlichen von dem organischen Gerüst bedingt wird und nicht allein von dem Harn-

1) Heinrich Meckel, Mikrogeologie. Berlin 1856, S. 119.

2) Ebstein l. c. S. 41.

farbstoff, welcher dieselbe stellenweise wohl deutlicher hervortreten lassen kann, glaubt einer von uns (Ebstein)[1]) auch für diejenigen, welche nur die Abbildungen in seinem Buche eines Blickes gewürdigt haben, unwiderleglich bewiesen zu haben. — Obwohl wir auf Grund der vorstehenden Auseinandersetzungen den Pfeiffer'schen Versuchen eine Bedeutung für die Erklärung der Entstehung der Harnsteine nicht beilegen können, wollen wir in Kürze, nachdem wir die Methoden Pfeiffer's in etwas modificirter Anordnung einer Nachprüfung unterzogen haben, die Ergebnisse unserer Versuche hier mittheilen. Dieselben stimmen mit den von Pfeiffer erhaltenen Resultaten nicht überein. Wir vermögen dies nicht auf die Aenderung der Versuchsordnung zu schieben, welche wir lediglich gewählt haben, weil sie zweckmässiger und sachgemässer erschien, als die Pfeiffer'sche sehr primitive Methode, wie sich aus Folgendem ergeben dürfte. Unsere Versuche wurden in der Weise angestellt, dass in einen 300 ccm enthaltenden Erlenmeyer'schen Kolben Urin gefüllt und alsdann in denselben theils stecknadelknopfgrosse Harnsäureklümpchen, theils mehrere Harnsäureconcremente, welche sämmtlich von gleicher Grösse waren, eingebracht wurden. Der Kolben wurde mit einem doppelt durchbohrten Gummipfropfen verschlossen, der mit 2 Glasröhren versehen war, von denen die eine, verbunden mit einem längeren und einem Hahn versehenen Gummischlauch bis zum Boden des Kolbens reichte, während die andere unterhalb des Pfropfens endende, die Verbindung mit einem ca. 3 Liter haltenden, mit Urin gefüllten Glasgefäss herstellte. Durch diese Versuchsanordnung war die Möglichkeit gegeben, den Urin in dem Kolben zu erneuern, ohne dass die Harnsäureklümpchen aus ihrer Lage gebracht und so dem Zerbröckeln ausgesetzt waren. Die Handhabung des Apparates war eine ebenso prompte als einfache. Wurde der Hahn ein wenig geöffnet, so floss der Urin aus dem Kolben langsam ab, während gleichzeitig Urin aus dem grossen Glasgefässe in den Kolben einströmte. Auf diese Weise wurde während des Versuches der Urin mehrmals in dem Kolben erneuert. Als Material für in der beschriebenen Weise eingerichteten Versuche benutzten wir die sauer reagirenden Urine von zwei gesunden Menschen,

[1]) Ebstein l. c. Tafel II Fig. 5, Tafel III 6b u. 6c,

von denen der eine Urin auch beim Stehen bei kühler Temperatur weder ein Urat- noch ein Harnsäuresediment zeigte, während in dem andern sich dabei sowohl Urate als auch Harnsäure in reichlicher Menge ausschieden.

Der erste Versuch mit dem nicht sedimentirenden Urin dauerte 48 Tage, der Urin blieb während des ganzen Versuches fast vollkommen klar. Nur vorübergehend bildete sich an einem warmen Tage eine wahrscheinlich wohl durch Mikroorganismen bedingte Trübung. Am Ende des Versuches zeigten sich die harnsauren Concremente äusserlich nicht verändert, dagegen hatten die vorher weissen Harnsäureklümpchen eine hellbräunliche Farbe angenommen. Der zweite Versuch, bei dem der ein reichliches Urat- und Harnsäuresediment bildende Urin benutzt wurde, wurde nach 54 Tagen abgebrochen. Die harnsauren Concremente und Harnsäureklümpchen waren nach dieser Zeit von einer dicken Schicht von Harnsäurekrystallen umgeben. Die Concremente und Harnsäureklümpchen wurden nach den Versuchen in absolutem Alkohol aufbewahrt. Alsdann wurden sie behufs weiterer Untersuchung in Celloidin eingebettet und in feine Durchschnitte zerlegt, welche bei Besichtigung unter dem Polarisations-Mikroskop sich als das Licht doppelt brechend erwiesen. Nachdem die diese Doppeltbrechung bewirkende Harnsäure durch Behandlung der Schnitte mit 0,5 %iger Boraxlösung gelöst war, blieb zunächst ein schmaler an verschiedenen Stellen in seiner Breite nahezu gleicher Rand zurück, im übrigen bestand der Schnitt, der sich unter dem Polarisationsmikroskop als optisch unwirksam erwies und sich bei Jodzusatz auch nicht färbte, als aus einer anscheinend fein granulirten, chagrainirten Masse bestehend. Bei stärkerer Vergrösserung erkannte man, dass dieselbe sich aus vielfach durchkreuzenden, blassen Fäden, mit einer sehr grossen Zahl von Kreuzungspunkten zusammensetzten. Zwischen diesen Massen bestanden eine Reihe von Lücken. Bei dieser stärkeren Vergrösserung schien der schmale Saum der Schnitte aus amorphen Massen sich zusammenzusetzen. Nach Färbung dieser Schnitte mit alkalisch alkoholischer Methylenblaulösung sowie auch mit Carbolfuchsin und nachheriger Entfärbung in absolutem Alkohol sieht man in dem Saum des Schnittes Stäbchen und Coccen in sehr grosser Zahl, der übrige Theil der Schnitte, wo die fädigen sich durchkreuzenden

Massen gesehen wurden, erscheint in den in Origanumöl durchsichtig gemachten und in Canadabalsam aufbewahrten Präparaten entfärbt und zeigt jedenfalls keine durch die angegebenen Farbstoffe sich tingirenden Mikroorganismen. Bei diesen Prozeduren besteht eine grosse Neigung des aus fädigen Massen bestehenden Theiles des Präparates sich von dem Saume loszulösen. Bei Färbung der Präparate mit Borax- oder Lithioncarmin entstand nur eine diffuse Färbung des Randes ohne dass Mikroorganismen erkennbar waren. Aus unseren Versuchen geht hervor, dass diese Harnsäureklümpchen allerdings ein Gerüst hatten, welches aber in ganz anderer Weise aufgebaut war, als das der menschlichen Harnsäure- und Uratsteine. Ueberdies ist auch der Nachweis nicht geliefert worden, dass dieses Gerüst, wie Pfeiffer annimmt, dem „organischen Plasma entstamme, welches auch der normale Harn in ausreichender Menge besitze". Die reichlichen in dem Saum der Präparate nach Lösung der Harnsäure auffindbaren Mikroorganismen legen den Gedanken nahe, ob nicht an der Bildung der fädigen Massen auch Mikroorganismen Antheil genommen haben. War auch das Resultat unserer Untersuchungen in Bezug auf den Nachweis lebender Bakterien, d. h. solcher, die noch in lebensfähigem Zustande zur Conservirung gelangten, ein negatives, so ist es doch bekannt und geht aus den Untersuchungen von Koch, Klebs u. s. w. unzweifelhaft hervor, dass abgestorbene Bakterien Anilinfarbstoffe nicht mehr aufnehmen, und dass dies als ein sicheres Zeichen für ihr Abgestorbensein anzusehen ist. Jedenfalls ist durch unsere Untersuchungen wohl soviel bewiesen, dass es durch die von Pfeiffer gewählte Methode nicht gelingt, Harnsäureconcremente, welche, wie er angegeben hat, den unter pathologischen Verhältnissen in der Niere des Menschen sich entwickelnden gleich sind, bezw. in Parallele gestellt werden können, künstlich zu erzeugen. — Ausserdem haben wir nach folgender Methode behufs Nachprüfung der Pfeiffer'schen Angaben eine Reihe von Versuchen angestellt. Der Nachturin eines gesunden Wärters der Klinik wurde unter aseptischen Cautelen (Desinfektion der Glans penis mit 1⁰/oo Sublimatlösung und Entfernung der letzteren mit Alkohol) in sterilisirten Erlenmeyer'schen Kolben aufgefangen und unter Watteverschluss am kühlen Orte aufbewahrt. Nur solche Urine, bei denen sich keine Urate ausschieden, wurden zu den Ver-

suchen benutzt. In den Urin wurden bis zum constanten Gewicht bei 100° C. getrocknete und gewogene Harnsteine hineingebracht, nach etwa 3—4 Wochen aus demselben herausgenommen und wieder bei 100° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet und gewogen. Nach Entnahme der Harnsteine wurden die Veränderungen, die der Urin während der Versuchszeit erfahren hatte, insbesondere seine Reaktion notirt. Nur in 2 von 5 Versuchen, von denen vier 24 und einer 34 Tage dauerte, blieb die Reaktion des Harns sauer. Zu diesen 2 Versuchen zählte auch der Versuch von 34tägiger Dauer. Bei den drei Versuchen, bei denen eine alkalische Reaktion eintrat, hatten sich Mikroorganismen in dem Harn entwickelt. Die nachstehende Tabelle gibt über die Einzelheiten dieser 5 Versuche Aufschluss.

Nr. des Versuchs	Menge des Harns in ccm	Dauer des Versuchs	Beschaffenheit und Reaktion des Harns nach Entnahme des Steins	Gewicht der Harnsteine in Grammen		Gewichtszu- beziehungsweise Gewichtsab- nahme der Steine während des Versuchs
				beim Beginne des Versuchs	am Ende des Versuchs	
1	290 Nubecula	24 Tage	Nubecula stark sauer	0,0335	0,0352	+ 0,0017
2	364 Nubecula	34 Tage	Nubecula sauer	0,0199	0,0209	+ 0,0010
3	368 Nubecula	24 Tage	Bakterienhaut auf der Oberfläche des Harns, reichliches Sediment, stark alkalisch	0,0193	0,0194	+ 0,0001
4	220 Nubecula	24 Tage	Schimmeldecke auf der Oberfläche stark alkalisch	0,0173	0,0182	+ 0,0009
5	390 keine Nubecula	24 Tage	fädige Trübung, schwach alkalisch	0,0309	0,0269	— 0,0040

Unsere Versuchsanordnung ist von der Pfeiffer'schen insofern verschieden, als wir den unter antiseptischen Cautelen aufgefangenen Harn, in welchen wir die Steine hineinlegten, gar nicht — was

Pfeiffer täglich that — erneuerten. Wir beabsichtigten auf diese Weise das Eindringen von Mikroorganismen und anderen Keimen in den Harn thunlichst fernzuhalten. Bekanntlich bleibt der vor Infektion geschützte Harn, wie durch Pasteur u. A. bewiesen wurde, sowohl in der Zimmertemperatur wie in der Brutwärme unverändert, nur wird er, wenn man nicht schliesslich der durch den Watteverschluss vor sich gehenden Wasserverdampfung vorbeugt, durch Concentration dunkler. Auch Meissner[1]) hat wiederholt in lange aufbewahrten Harnproben den unveränderten Harnstoffgehalt constatirt. Eine Harnportion mit deutlicher sogenannter Nubecula macht keine Ausnahme. Obgleich wir die antiseptisch aufgefangenen Harnproben öffnen mussten, um die Harnsteine, welche nicht sterilisirt waren, in sie einzubringen, blieben doch die Harne in Versuch 1 und 2 frei von der Ansiedelung von Mikroorganismen. Wir rechnen natürlich nur mit diesen beiden gelungenen Versuchen. In beiden Fällen hatten die Steine eine sehr geringe, innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegende Gewichtszunahme und keine Vermehrung ihrer Grösse erfahren. Erstere kann wohl lediglich, wenn überall mit ihr zu rechnen ist, auf eine Aufnahme von Harnbestandtheilen in die porösen trockenen Harnsteine bedingt sein. Auch diese Versuche haben uns lediglich in dem über die Pfeiffer'schen Versuche abgegebenen Urtheile bestärkt. Jedenfalls sind dieselben nicht geeignet uns eine richtige Vorstellung über die Entstehung der Harnsäure und Uratsteine im menschlichen Körper zu geben und zwar schon deshalb nicht, weil die Entstehungsbedingungen hier und dort ganz verschieden zu bezeichnen sind. Die Lücke in unserem Wissen, welche wir vorhin constatirten, ist durch Pfeiffer also nicht ausgefüllt worden. Wir glauben aber, dass der von uns beschrittene Weg zur Erzeugung von Harnsteinen im Thierkörper, dessen Auseinandersetzung den Hauptzweck dieser Abhandlung bildet, der naturgemässeste ist, welcher uns auch eine klare Vorstellung über die Entstehung der Harnsteine im thierischen bezw. menschlichen Organismus gibt, indem, wie wir zeigen werden, die pathologischen und die Versuchs-

---

[1]) cf. Julius Rosenbach, Gibt es Spaltpilze oder deren Keime in den Geweben u. s. w.? in „die chirurgische Klinik in Göttingen". Jahresbericht 1875—79. Göttingen 1882, S. 227.

bedingungen in ihrem Wesen als durchaus gleichartige angesehen werden dürfen, wenngleich sie äusserlich mannigfache Verschiedenheiten zeigen. Es ist uns nämlich gelungen auf eine neue Weise die Bildung von Harnsteinen im Körper des lebenden Thieres zu bewirken. Wir haben zu beobachten Gelegenheit gehabt, dass sich, wenn man gewisse Säugethiere — vornehmlich wurden Hunde zu diesen Versuchen benutzt — mit chemisch reinem Oxamid, dem einen Ammoniakderivate der Oxalsäure, füttert, in den Harnorganen der betreffenden Thieren Concremente entwickeln, deren wesentlichster Bestandtheil Oxamid ist, und welche wie die meisten Harnsteine des Menschen und der Thiere einen concentrisch schaligen, radialfasrigen Aufbau haben. Diese Steine besitzen nämlich neben einer concentrisch schaligen Struktur, welche durch ein aus eiweissartiger Substanz bestehendes Gerüst bedingt wird auch eine radialfasrige Struktur, welcheim Wesentlichen von dem Steinbildner, dem Oxamid abhängt[1]).

Unsere experimentellen Untersuchungen von der Oxalsäure ausgehend und eine Reihe Derivate derselben umfassend, wurden besonders mit Rücksicht auf die unter pathologischen Verhältnissen stattfindende Harnsteinbildung beim Menschen von uns unternommen. Die Gründe, welche uns veranlassen für unsern Zweck gerade diese chemischen Verbindungen zu wählen, liegen nicht ferne. Da es nämlich nicht gelingt, weder durch Einverleibung von Harnsäure durch den Magen, wonach sie in normalem Zustande in Kohlensäure und Wasser zerlegt bezw. auch, sobald der Oxydationsprozess irgend eine Verlangsamung erfährt, Oxalsäure gebildet wird, noch durch intravenöse Injektion[2]) bei Thieren harnsaure Nierensteine zu erzeugen, musste sich zunächst unsere Aufmerksamkeit der Oxalsäure und ihren

---

1) Diese Oxamidconcremente sind ebenso wie Dünnschliffe durch dieselben und ihr organisches Gerüst nebst den Harnorganen der betreffenden Versuchsthiere von uns selbst auf dem 8. Congress für innere Medizin in Wiesbaden 1889 (cf. die Verhandlungen dieses Congresses S. 268) sowie in der 5. Abtheilung des 10. internationalen ärztlichen Congresses in Berlin am 5. August 1890 demonstrirt worden. Ausserdem hatte Herr Geheimrath König die Güte, diese Präparate dem 18. Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin (1889) vorzulegen.

2) Vergl. Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882, S. 77.

Derivaten zuwenden. Beiläufig mag hier noch eines Versuches gedacht werden, den wir mit Harnsäurefütterung bei einem mittelgrossen Hunde anstellten. Bei demselben wurden innerhalb $5^1/_2$ Monaten 1290 g Harnsäure verfüttert. Die Tagesdosis betrug mit Ausnahme weniger Tage, an denen nur je 5 g verfüttert wurden, je 10 g. Das Thier blieb dabei gesund. Im Urin wurde nur an einem Tage eine geringe Menge Eiweiss beobachtet. Beim Kochen mit Fehling'scher Lösung zeigte der Harn keine reducirenden Eigenschaften. Eine Ausscheidung von Harnsäurekrystallen mit dem Harn fand nie statt, dagegen fanden sich in den Fäces kleine weisse Körnchen, welche die Murexidreaktion gaben. Das Thier wurde nach Ablauf der angegebenen Zeit durch Verbluten getödtet. In den Nieren und den Harnwegen zeigte sich keine Steinbildung und war auch sonst keine auf diese Fütterung zu beziehende Veränderung in diesen Organen wahrzunehmen.

Gehen wir nun zu unserem Versuche mit der Fütterung von Oxalsäurederivaten über. Wir experimentirten zunächst mit den Ammoniakderivaten der Oxalsäure und zwar in erster Reihe mit dem Oxamid, sodann mit dem Oxamäthan, obgleich die Versuche mit ersterem Präparat, welche, wie wir sehen werden, so vortreffliche Ergebnisse geliefert haben, von vornherein aus zwei Gründen aussichtslos oder zum mindesten sehr wenig Erfolg versprechend zu sein schienen und zwar um deswillen, weil wir erstens die Löslichkeitsverhältnisse des Oxamid für solche Versuche nicht als günstig erachten konnten und zweitens weil früher Versuche mit Oxamid angestellt worden waren, welche keine Harnsteinbildung zur Folge hatten. Was den ersten Punkt anlangt, so soll nach den Angaben von V. v. Richter[1]) das Oxamid sowohl in Wasser als in Alkohol unlöslich sein. Die von dem chemischen Assistenten der Klinik Dr. phil. Oelkers über die Löslichkeit von Oxamid in Wasser angestellten Versuche haben indessen ergeben, dass das Oxamid in destillirtem Wasser doch, wenn auch schwer löslich ist. Nach den Untersuchungen von Oelkers lösen nämlich 100 g destillirtes Wasser bei 38° C. 0,0522 g Oxamid. Es

---

[1]) V. v. Richter, Chemie der Kohlenstoffverbindungen oder organische Chemie. Bonn 1885, pag. 406.

wird also 1 g (Theil) Oxamid bei dieser Temperatur von 1912 g (Theilen) destillirten Wassers gelöst. Demnach erweist sich das Oxamid als weit löslicher als die Harnsäure, da nach den Versuchen von Blarez und Denigès[1]) 100 g destillirtes Wasser bei 30° C. nur 0,009 g, bei 40° C. nur 0,012 g Harnsäure zu lösen vermögen. Die Lösungen des chemisch reinen Oxamid zeigten eine neutrale Reaktion. Ebensowenig wie die Befürchtungen betreffs der Unlöslichkeit des Oxamid bestätigten sich die Zweifel, welche mit Rücksicht auf die früher mit Oxamid angestellten Thierversuche wegen des Gelingens unserer Experimente anfänglich in uns aufgetaucht waren. Kobert und Küssner[2]) glaubten nämlich gefunden zu haben, dass durch Fütterung von Säugethieren mit Oxamid eine chronische Vergiftung derselben herbeigeführt werde und zwar hatten diese beiden Beobachter angegeben, dass diese Vergiftung derjenigen gleiche, welche im Gefolge von Natriumoxalat entstehe, sowohl was die Symptome während des Lebens als auch was die nach dem Tode constatirten Organveränderungen der Versuchsthiere anlangt. Namentlich fanden sie das Verhalten der Niere stets aber so wie bei der Vergiftung mit Natriumoxalat. Kobert und Küssner schlossen aus ihren Versuchen, dass Oxamid im Körper, wenn nicht ganz, so doch zum Theil in Oxalsäure übergeht, und dass es dadurch im Stande sei, eine chronische Oxalsäurevergiftung hervorzurufen. Wenn wir bei unseren Untersuchungen zu völlig anderen Resultaten wie die beiden genannten Beobachter gekommen sind, so liegt die Erklärung dafür zum Theil wenigstens sicher in der Verschiedenheit des Präparats, bezw. in der Unreinheit des von jenen Beobachtern angewandten Oxamids. Wir behalten uns vor, darauf später noch zurückzukommen. Zum Theil erklären sich die abweichenden Ergebnisse von Kobert und Küssner vielleicht auch aus der anderartigen Anordnung ihrer Experimente. Leider haben Kobert und Küssner über die bei ihren Versuchen mit Oxamid befolgte Me-

---

[1]) Blarez et Denigès, Solubilité de l'acide urique dans l'eau. Compt. rend. CIV S. 1847, referirt im Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1887 Nr. 50, pag. 952.

[2]) Kobert und Küssner, Zeitschrift für die gesammten Naturwissenschaften, 3. Folge, Bd. 4, S. 101, Berlin 1879 und Virchow's Archiv, Bd. 78 1879, S. 242.

thode keine genaueren Mittheilungen gemacht. Wir verfehlen nicht hier gleich hinzuzufügen, dass die Fütterung mit dem anderen Ammoniakderivate der Oxalsäure, der Oxaminsäure, bezw. mit dem Aethylester derselben, dem Oxamäthan keine Harnsteinbildung bei unseren Versuchsthieren bewirkt haben.

Indem wir nun auf unsere Versuche näher eingehen, scheint es zunächst nothwendig, die Auszüge aus unsern Versuchsprotokollen über die Harnsteinbildung nach Oxamidfütterung mitzutheilen. Der Leser wird aus denselben nicht nur einen genaueren Einblick in die Einzelheiten der Versuchsanordnung gewinnen, sondern es wird sich daraus ergeben, dass unbeschadet der Uebereinstimmung der Resultate im Grossen und Ganzen sich bei den einzelnen Thieren bezw. den verschiedenen Thierspezies doch nicht unerhebliche Verschiedenheiten betreffs der Entwicklung der Steine im Gefolge der Oxamidfütterung nachweisen lassen, welche zum Theil vielleicht durch individuelle Verschiedenheiten der einzelnen Versuchsthiere erklärt werden können, wobei aber vornehmlich der grösseren oder geringeren Widerstandsfähigkeit der Harnorgane verschiedener Thierarten gegen das Oxamid eine wesentliche Bedeutung zukommen dürfte.

II. KAPITEL.

Unsere Versuche umfassten im Ganzen 28 Versuchsthiere, welche mit kleineren oder grösseren Gaben von Oxamid gefüttert wurden, und zwar vertheilten sie sich auf verschiedene Thierspecies in folgender Weise: Wir benutzten 7 Hunde, 2 Katzen, 6 Kaninchen, 1 Ratte, 4 Mäuse, 3 Ziegen, 2 Pferde und 3 Hähne.

I. Abschnitt.

Versuchsprotokolle, betreffend die Harnsteinbildung im Thierkörper bei Fütterung der Versuchsthiere mit Oxamid.

Der Mittheilung unserer Versuchsprotokolle wollen wir mit Rücksicht auf etwaige Nachprüfungen einige Notizen über das von uns benutzte Oxamid vorausschicken.

Wir benutzten zuerst zu unseren Versuchen Oxamid, welches aus der Fabrik von H. Trommsdorff in Erfurt bezogen worden war. Die Sektion der damit gefütterten Thiere ergab, abgesehen von Oxamidsteinbildung in den Harnorganen eines Hundes (Nr. VII) und eines Kaninchens (Nr. VI) Ablagerung von Calciumoxalat. Als wir das Oxamid zu den ferneren Versuchen von C. A. F. Kahlbaum, Berlin SO., Schlesische Strasse 35, bezogen, traten die Oxalatausscheidungen in den Nieren unserer Versuchsthiere nicht mehr auf. Das uns gelieferte Präparat erwies sich nach der chemischen Analyse

als rein, die Stickstoffbestimmung desselben ergab folgendes Resultat:

0,1246 g Oxamid enthalten 34,1 cm N. bei 15° C. und 753 mm d. i. 31,75% N.

(für Oxamid berechnet, beträgt der N.-gehalt = 31,82%).

Indessen wurde in einigen der späteren Sendungen dieser Firma das Oxamid von uns auch nicht völlig rein befunden, was wir daraus annehmen zu dürfen glauben, dass bei 4 Kaninchen ebenfalls Oxalatablagerungen in den Nieren gefunden wurden. Da diese Ablagerungen aber weit geringfügiger waren, als bei den beiden Thieren, welche mit Trommsdorff'schen Oxamid gefüttert worden waren, haben wir angenommen, dass das letztere erheblich durch Oxalsäure verunreinigt worden war. Dieses Oxamid kennzeichnete sich dadurch, dass die Stickstoffwerthe für dasselbe zu niedrig waren, dass das Filtrat des mit destillirtem Wasser längere Zeit geschüttelten Oxamides sauer reagirte und mit Chlorcalciumlösung versetzt einen mehr oder minder reichlichen Niederschlag gab, der aus oxalsaurem Kalk bestand. Wir haben deshalb es für zweckmässig gehalten, obgleich diese Verunreinigungen unsere Versuchsergebnisse betreffs der Steinbildungen nicht zu beeinträchtigen schienen, das Oxamid, sobald es die Oxalsäurereaktion gab, mit reichlichen Mengen Wasser ausgewaschen und haben dasselbe auf diese Weise frei von Oxalsäure erhalten. In einem Falle (Hund Nr. IX) wurde chemisch reines Oxamid (Kahlbaum) in grösseren Dosen neben kleineren Gaben Oxalsäure verfüttert. — Das Oxamid ist ein geruch- und geschmackloses, lockeres weisses Pulver von krystallinischer Beschaffenheit.

A. Versuche mit Hunden.

Versuch I.

Hündin erhält innerhalb 27 Tagen 112 g chemisch reines Oxamid, Entwickelung von zahlreichen grösseren und kleineren Oxamidconcrementen in beiden Nierenbecken und der Harnblase.

Hündin von 10,5 Kilo Körpergewicht. Dieselbe erhielt in 27 Tagen 112 g Oxamid und zwar wie alle übrigen Versuchshunde theils mit dem Futter, theils mit dem Trinkwasser. Nur einmal

wurde von dem mit 10 g Oxamid vermischtem Fleisch ein Theil wieder erbrochen. (Der Versuch, den Thieren in Wasser aufgeschwemmtes Oxamid mittelst der Schlundsonde in den Magen einzugiessen, welcher gewählt worden war, um ganz genau die Dosis des einverleibten Oxamids bestimmen zu können, musste bald aufgegeben werden, weil das Oxamid danach meist wieder erbrochen wurde.) Die Tagesdosis des verfütterten Oxamid schwankte in diesem Falle meist zwischen 2—6 g, nur zweimal wurden je 7 g, einmal sogar 10 g an einem Tage verfüttert. Während der Fütterung sank das Körpergewicht um 1 kg. Uebrigens blieb das Thier gesund und munter und bewahrte seine Fresslust. Die Flüssigkeitsaufnahme schwankte zwischen 500—900 ccm im 24 Stunden. Der Urin, welcher während des Versuchs nur einmal sauer, sonst stets alkalisch reagirte, gab mit der Ferrocyankalium-Essigsäure-Probe sofort eine geringe Eiweisstrübung, nachher erfolgte eine Abscheidung von kleineren Eiweissflöckchen. Mit der Panum'schen und Salpetersäureprobe entstand eine Opalescenz. Beim Kochen des Urins mit Fehling'scher Lösung entstand eine Grünfärbung. Der Urin liess beim Stehen ein Sediment ausfallen. In denselben liessen sich ausser Epithelzellen zu Büscheln und Kugeln angeordnete Nadeln nachweisen. Die Kugeln lagen häufig zu je zwei oder mehreren zusammen und zeigten eine verschiedene Grösse.

Die Hündin wurde durch Durchschneidung der Halsgefässe getödtet.

Sektionsbefund: Starker Panniculus adiposus. Mit Ausnahme der Harnorgane zeigt kein anderes Organ einen abnormen Befund. Beide Nieren sind gross und zeigen nach dem Abziehen der Kapsel eine etwas unebene Oberfläche, welche durch das Hervorragen einzelner gelber inselförmiger Stellen bedingt werden. Besonders beim Kochen der Nieren treten diese Stellen deutlicher hervor. Auf dem Durchschnitt zeigen beide Nieren in dem centralen Theil der Rindenschicht eine gelbe Streifung, welche, wie die mikroskopische Untersuchung der mit einprozentiger Kalilauge behandelten, mit Hilfe des Gefriermikrotoms angefertigten Schnitte lehrte, von einer Verfettung der Epithelien der geraden Harnkanälchen der Rinde herrührte. Auch in einzelnen gewundenen Harnkanälchen enthalten die Epithelien Fetttröpfchen. Die Grenzschicht ist roth

gefärbt, die Markschicht erscheint blass. An der Grenze zwischen diesen beiden Schichten findet sich eine Reihe gelblicher Punkte. Dieselben sind vereinzelt neben einzelnen gelblichen Streifchen auch in der Marksubstanz, aber nicht in der Rindensubstanz zu sehen. Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich diese Punkte und Streifchen als aus nadelförmigen krystallinischen Bildungen zusammengesetzt, welche sich weder bei Zusatz von 1⁰/oiger Kalilauge, noch von officineller Salzsäure veränderten. In beiden Nierenbecken finden sich eine grössere Zahl gelber, kleinwarziger Concremente, von denen das grösste 1,3 cm lang und 0,3 cm dick, die kleineren etwa hanfkorngross sind. Die Schleimhaut der Nierenbecken und der Harnleiter ist von grauweisser Farbe und nicht geschwollen. Sie zeigen auch weder schleimige noch eitrige Beläge. Die stark mit Harn angefüllte Urinblase zeigt keine krankhafte Veränderung ihrer Schleimhaut. Dagegen enthält die Blase eine grössere Menge meist mohnkorn- bis über hanfkorngrosse Concremente, welche aus Oxamid bestehen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Schnitten durch die Nieren fanden sich in der Rindensubstanz neben stellenweise auftretenden mehr oder weniger reichlichen Rundzellenanhäufungen zwischen den Harnkanälchen, um die Glomeruli und die Gefässe (Arterien) und neben einer theilweise beträchtlichen Hypertrophie des interstitiellen Bindegewebes gruppenweise eine Erweiterung von Harnkanälchen, welche an den unter der Oberfläche liegenden am stärksten war. Das Lumen derselben war zum Theil mit einem farblosen, bei mehreren mit schwach bräunlich gefärbten körnigen Detritus erfüllt, in dem noch häufig vereinzelte unregelmässig gelagerte, gefärbte Kerne sichtbar waren. Die Epithelien dieser Harnkanälchen, deren Kerne sich gut gefärbt hatten, waren abgeplattet. In einzelnen Glomeruluskapseln, die stellenweise eine zum Theil erhebliche Verdickung zeigten, zeigte sich ein körniger, nicht gefärbter Detritus, an den Glomerulis selbst vereinzelte kernlose Gefässschlingen.

In dem Harnkanälchen der Marksubstanz, in welcher Rundzellenanhäufungen nur spärlich und in geringer Ausdehnung beobachtet wurden, fanden sich sehr zahlreiche hyaline Cylinder, die nur ganz vereinzelt in den Harnkanälchen der Rinde angetroffen

wurden, Oxamidablagerungen wurden in denselben vermisst. Die Schleimhaut des Nierenbeckens zeigte sich bei mikroskopischer Untersuchung unverändert.

Versuch II.

Hündin erhält innerhalb 33 Tagen 153,5 g chemisch reines Oxamid, Abgang von hanfkorngrossen Oxamidconcrementen mit dem Harn. Die Sektion des Thieres ergibt neben kleinen auch grosse, Abgüsse des Nierenbeckens darstellende Oxamidconcremente.

Hündin von 6,75 kg Körpergewicht. Dieselbe erhält mit dem Futter, beziehungsweise mit dem Trinkwasser in 33 Tagen 153,5 g Oxamid. Die kleinste Tagesdosis betrug 1,5 g, die grösste 12 g. Im Mittel wurden täglich 5 g Oxamid verabreicht. Einmal wurde bei Fütterung mit 10 g Oxamid ein Theil desselben erbrochen. Das Thier zeigte im Verlaufe des Versuchs keine Krankheitserscheinungen, dasselbe verlor während der Versuchszeit 0,25 kg an Körpergewicht. Die Wasseraufnahme betrug in 10 Tagstunden 700—1000 ccm. Der zumeist alkalische blassgelbe Urin enthielt Eiweiss, das mit der Salpetersäure-, der Panum'schen und der Ferrocyankaliumessigsäureprobe nachgewiesen wurde; er reducirte mit Fehling'scher Lösung dieselbe schwach, gab aber keine Legal'sche und keine Eisenchloridreaktion. Der Harn zeigte ein gelbes Sediment, in welcher sich Nadeln in der beim ersten Versuche beschriebenen Anordnung mikroskopisch nachweisen liessen. Einige Male fanden sich in dem Urin mehrere hanfkorngrosse Concretionen. Die Urinausscheidung war vermehrt.

Das Thier wurde durch Verbluten getödtet.

Sektionsbefund: Es waren nur in den Harnorganen pathologische Veränderungen vorhanden. An der von ihrer Kapsel befreiten Oberfläche der Nieren finden sich gelbliche, inselförmige prominirende Parenchymtheile, die nach dem Kochen der Niere deutlicher hervortreten. Auf dem centralen Theile der Rinde sieht man auf dem Durchschnitt eine gelbe Streifung und in der blassen Marksubstanz eine Reihe gelber Pünktchen, welche sich bei mikro-

skopischer Untersuchung als mit kugelförmigen Aggregaten von radiär angeordneten Oxamidnadeln vollgestopfte Harnkanälchen erweisen. In beiden Nierenbecken finden sich neben kleinen, nahezu hanfkorngrossen Steinchen je ein grünlich gelbes warziges Concrement, welches das Nierenbecken vollkommen ausfüllt, einen Abguss desselben darstellt und auch die Marksubstanz etwas abgeplattet hat. Die Grösse beider Concremente ist ungefähr gleich gross. Die Messung des einen derselben ergiebt: 1,7 cm Länge, in maximo 1 cm Breite und 0,6 cm von vorn nach hinten. Sein Gewicht ist 0,5628 g. In den Harnleitern und der Blase wurden Concremente nicht gefunden, die Schleimhaut dieser Harnwege ist blass. Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Nieren zeigen sich in den Epithelien der Harnkanälchen der Pyramidenfortsätze stärkere, in denen der gewundenen Harnkanälchen auf einzelnen Stellen beschränkt geringere Verfettungen. Die mikroskopische Untersuchung der in Alcohol gehärteten Nieren ergab auch hier die bei Versuch I beschriebenen Veränderungen, zunächst die gruppenweise besonders unter der Nierenoberfläche auftretenden Erweiterungen der Harnkanälchen der Rinde, und zwar hatte es den Anschein, als ob diese erweiterten Harnkanälchen im Bereich der Markstrahlen lagen. Die Epithelien derselben waren abgeplattet, die Kerne gut gefärbt und die Lumina mit mehr oder weniger reichlichem feinkörnigem nicht gefärbten Detritus erfüllt. Vereinzelte Glomeruli zeigten einzelne kernlose Gefässschlingen, mässige Verdickungen und Anfüllung der Kapseln mit einer feinkörnigen, farblosen Masse, und waren ebenso wie eine Reihe der geraden Harnkanälchen der Rinde von mässigen Mengen von Rundzellen umgeben.

Im Papillartheil fanden sich mehrfach Durchschnitte von Harnkanälchen, welche zum Theil stark erweitert waren, in denen die Epithelien fehlten und in die aus radiär angeordneten nadelförmigen Oxamidkrystallen bestehende kugelförmige Aggregate eingelagert waren. Dieselben waren meistentheils von einer protoplasmatischen mit Boraxcarmin sich schwach roth färbenden Masse umgeben, in welche zuweilen zahlreiche Kerne in regelloser Anordnung eingebettet waren. Die Farbe dieser kugelförmigen Aggregate war meist gelbbräunlich, zuweilen, wenn die nadelförmigen Oxamidkrystalle in grösserer Zahl angehäuft waren, schwarz. Um vereinzelte dieser er-

weiterten, mit Oxamidablagerungen erfüllten Harnkanälchen zeigten sich geringfügige Anhäufungen von Rundzellen, dieselben wurden aber in der Umgebung auch solcher Harnkanälchen in der Marksubstanz gefunden, in denen solche Oxamidablagerungen fehlten. In der Rinde beobachteten wir nur einmal in einem ganz nahe an der Grenze der Marksubstanz gelegenen Harnkanälchen eine den in der Marksubstanz gefundenen gleiche Oxamidablagerung. Dieselbe war auch von einer mit Boraxcarmin schwach roth gefärbten Protoplasmamasse umgeben, die Epithelien fehlten in dem Harnkanälchen und an der einen Seite desselben zeigte sich eine mässige Menge von Rundzellen.

Versuch III.

Hund erhält innerhalb 18 Tagen 116 g chemisch reines Oxamid. Die Sektion ergibt in beiden Nierenbecken neben kleinen auch je ein grosses Concrement.

An einen Hund von 10 kg Körpergewicht wurden in 18 Tagen 116 g Oxamid verfüttert. Die Tagesdosen schwankten von 3—7,5 g. Während des Versuches bestand vollkommenes Wohlbefinden bis auf schnell vorübergehende Durchfälle. Die Wasseraufnahme betrug im Mittel 1750 ccm in 24 Stunden. Urinbefund: Menge vermehrt, zuweilen 1 1/2—2 Liter in 24 Stunden, sein spezifisches Gewicht schwankt zwischen 1008 bis 1011, die Farbe des Urins ist hellgelb, die Reaktion ist alkalisch, Eiweiss wird nur zweimal im Harn nachgewiesen, in einem dieser Fälle war überdies der Harn mit dünnen Fäkalmassen verunreinigt. Beim Kochen mit Fehling'scher Lösung trat Grünfärbung ein. Die Legal'sche und Eisenchloridreaktion fielen negativ aus. In dem grüngelben Harnsediment fanden sich neben einzelnen Plattenepithelien und Tripelphosphatkrystallen noch Nadeln, welche zu Büscheln und Kugeln mit dunklem Centrum und gelblicher, radiär gestreifter peripherischer Zone zusammengelagert waren. In dem mit Fäces verunreinigten Harn fanden sich sehr viele Calciumoxalatkrystalle. Die Menge des Sediments in der 24stündigen Harnmenge schwankte bei Fütterung von 7,5 g Oxamid pro die zwischen 2,0—3,2 g. Das Thier wurde durch Durchschneidung der grossen Halsgefässe getödtet.

Sektionsbefund. Ausser den Harnorganen finden sich keine krankhaften Veränderungen. An der graurothen Nierenoberfläche finden sich mehrere weissgraue miliare Knötchen zooparasitärer Natur[1].

An beiden Nieren lässt sich in der Gegend des Nierenbeckens ein harter Körper durchfühlen. Auf dem Durchschnitte durch die Nieren zeigt sich nichts Bemerkenswerthes. In beiden erweiterten Nierenbecken findet sich neben mehreren bis hanfkorngrossen je ein einen Abguss des erweiterten Nierenbeckens und des Harnleiteranfanges darstellendes Concrement von gelbgrünlicher Farbe und kleinwarziger Oberfläche. Das Concrement im linken Nierenbecken ist 2 cm lang und misst je 7 mm von vorn nach hinten und von rechts nach links; die entsprechenden Maasse des Concrementes im rechten Nierenbecken sind die gleichen; das Gewicht des letzteren beträgt 0,574, das des ersteren 0,573 g. Die Schleimhaut des rechten Nierenbeckens ist weissgrau, etwas hyperämisch, eiteriger Belag ist darauf nicht zu sehen. Die Blasenschleimhaut zeigt eine Reihe von Hämorrhagien, die eine mehr hellrothe Farbe haben.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Nieren zeigen sich geringe Verfettungen in den Epithelien der geraden Harnkanälchen der Rinde und des Marks. In den in Alkohol gehärteten Nieren fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung abgesehen von der Anfüllung einzelner Glomeruluskapseln mit einer nicht gefärbten körnigen Masse, keine pathologischen Befunde, dagegen ergab die mikroskopische Untersuchung der Ureteren bemerkenswerthe Veränderungen. Auf einem mit Boraxcarmin gefärbten Längsschnitt des in Celloidin eingebetteten Ureters zeigten sich an dem Uebergangsepithel Einbuchtungen, die mit einer auch noch die freie Oberfläche des Ureters überragenden hyalinen, mit dem Tinktionsmittel sich nur am Rande ganz schwach rothfärbenden Masse ausgefüllt ist. Am Rande dieser Masse, welche im Grossen und Ganzen länglich rund, dadurch eine mit einer Reihe

---

[1]) Vergl. Ebstein und Nicolaier, Beiträge zur Lehre von der zooparasitären Tuberkulose. Virchow's Archiv Bd. 118 (1889), S. 432.

von rundlichen Hervorragungen besetzte Contour bekam, weil sie sich aus einer grösseren Reihe die Oberfläche überragender kleiner und grösserer Kreissegmente zusammensetzte, fand sich eine discontinuirliche Schicht platter Kerne. Das unter dieser hyalinen Masse liegende Epithel setzte sich gegen dieselbe ebenfalls durch eine Schicht gefärbter Zellkerne ab. Etwa in der Mitte dieser Masse wurde eine bräunlich gefärbte, kugelförmige, aus nadelförmigen Oxamidkrystallen bestehende, das Licht doppelt brechende Ablagerung beobachtet. Abgesehen von diesen in das Schleimhautepithel eingebetteten, den beschriebenen analoge Ablagerungen von Oxamid enthaltenden hyalinen Massen wurden im Lumen des Ureters noch eine grössere Reihe gleicher Bildungen gefunden, welche sich von den eben erwähnten nur dadurch unterschieden, dass bei einer Reihe die Oxamidablagerung gänzlich fehlte, während in anderen die Ablagerung von Oxamid eine grössere Ausdehnung erreicht hatte. Die letzterwähnten Gebilde zeigten überdies eine radialfaserige und concentrische Schichtung und waren meist nur von einem schmalen Saume der hyalinen Substanz umgeben, häufig fehlte derselbe aber auch gänzlich. In diesen Fällen war die hyaline Masse auch schwach roth tingirt und einzelne platte, roth gefärbte Zellkerne, die in discontinuirlicher Schicht an ihrem Rande lagen, deuteten auf den Zusammenhang mit den oben beschriebenen in das Epithel der Ureterschleimhaut eingelagerten Gebilden hin. Im Uebrigen fanden sich in dem Lumen des Urethers theils frei, theils in Zusammenhang mit feinkörnigem Detritus Zellkerne und epitheliale an die Epithelien der Niere erinnernde Zellen.

Versuch IV.

Hund erhält innerhalb 23 Tagen 148,5 g chemisch reines Oxamid. Entleerung von kleinen Oxamidconcrementen mit dem Harn. Die Sektion ergibt beiderseitige Hydronephrosenbildung in Folge der Verstopfung beider Harnleiter mit Oxamidsteinen. Unterhalb der Verstopfungsstelle finden sich in beiden Harnleitern, desgleichen im linken Nierenbecken Oxamidconcremente.

Junger Hund, 6 kg schwer, erhielt 148,5 g Oxamid in 23

Tagen, im Mittel 6 g täglich. Die höchste Dosis von 10 g wurde nur einmal gegeben. Das Thier zeigte im Verlaufe des Versuchs keine Krankheitserscheinungen. Auffallend war die vermehrte Wasseraufnahme, das Thier trank in 10 Tagesstunden 900 bis 1100 ccm Wasser, die Urinsecretion war gesteigert bis 1370 ccm in 24 Stunden. Der Urin zeigte den gleichen Befund wie in den vorher mitgetheilten Versuchen. Vor dem Tode wurden mit dem Urin mehrere kleine grünlichgelbe Concremente, von denen das grösste je 3 mm lang und dick war, die kleinsten Mohnkorngrösse und weniger hatten, entleert. Das Thier wurde durch Verbluten getödtet.

Sektionsbefund. Abgesehen von wohl zooparasitären knötchenförmigen Bildungen in den Lungen[1]) zeigten nur die Harnorgane anatomische Veränderungen. Beide Nieren sind stark vergrössert und hydronephrotisch. Die rechte Niere ist 6,3 cm lang, 3,2 cm breit, 3,2 cm dick. Sie zeigt eine sehr pralle Consistenz. Auf der Oberfläche dieser Niere sieht man nach Ablösung der Kapsel, welche sich ohne Substanzverlust bewirken lässt, zahlreiche Blutungen, welche theils dunkler, theils heller roth sind. Die linke Niere ist 6,1 cm lang, 2,8 cm dick, 3,4 cm breit. Sie zeigt eine fluctuirende Beschaffenheit und ist nicht so prall wie die rechte Niere. Die Oberfläche der linken Niere ist gelb gefärbt und mit zahlreichen grauen Fleckchen bedeckt. Das linke Nierenbecken ist erweitert, desgleichen zeigt der oberste Theil des linken Harnleiters in einer Ausdehnung von 2,1 cm eine nach unten zu sich verjüngende Dilatation und ist hier von einer Reihe kleiner gelbgrüner Concremente erfüllt. Unterhalb der erweiterten Stelle enthält der Harnleiter ein sein Lumen völlig ausfüllendes, nicht ganz erbsengrosses Concrement. Auch in dem weiter nach abwärts gelegenen Theile des linken Ureters finden sich in Abständen von je 0,6 cm an 3 Stellen kleine Concremente zu länglichen, den Ureter verstopfenden, zusammenhängenden Massen angehäuft. Beim Durchschneiden der linken Niere entleert sich neben kleinen Concrementen eine nur mässige Quantität, etwa ein Theelöffel einer gelblichen Flüssigkeit, in welcher sich bei der mikroskopischen Untersuchung wie in

1) cf. Ebstein und Nicolaier l. c.

der im rechten Nierenbecken enthaltenen Flüssigkeit die bald zu schildernden Formbestandtheile nachweisen lassen. Auf der Schleimhaut des linken Nierenbeckens, welche eine grauweisse Farbe zeigt, findet sich ein erbsengrosses und zwei etwa hanfkorngrosse Concremente. Die Rindensubstanz der linken Niere ist gelb, die Marksubstanz blass und wie die der rechten Niere abgeplattet, ausgebuchtet und verschmälert, die Marksubstanz zeigt eine Reihe gelber Pünktchen, die nicht wie bei der Oxalsäure-Niere besonders in der Grenzschicht liegen, sondern unregelmässig im Parenchym zerstreut sind; auch finden sich wie in früheren Fällen (Versuch I und II) auf der Oberfläche der Nieren flachprominirende Stellen von gelblicher Farbe. Das rechte Nierenbecken und der obere Theil des rechten Harnleiters und zwar letzterer in seinen beiden oberen 2 Centimeter, sind erweitert; die Erweiterung ist am unteren Theil am geringsten. Bei der Eröffnung des erweiterten Nierenbeckens und des erweiterten Harnleiters entleert sich eine reichlichere Menge (etwa 1—2 Theelöffel) einer röthlich gelblichen Flüssigkeit, ferner ist, soweit die Erweiterung reichte, das Nierenbecken mit gelbgrünlichen Concrementen, von denen die grössten hanfkorngross waren, erfüllt. Die mikroskopische Untersuchung der erwähnten Flüssigkeit ergibt Uebergangsepithelien, vereinzelte rothe Blutkörperchen und sehr spärliche Rundzellen. Die Nierenrinde erscheint auf dem Durchschnitt durch das frische Organ grauroth und lässt in dem centralen Theile eine gelbe Streifung erkennen, während die Marksubstanz weisslich, zum Theil schwachroth erscheint und durch den Druck der im Nierenbecken befindlichen Flüssigkeit abgeplattet ist. In der Marksubstanz der Niere sieht man eine Reihe von Körnchen und Streifchen, die in dieselbe eingelagert sind. Die Schleimhaut des Nierenbeckens ist etwas geschwollen, weissgrau und zeigt an einzelnen Stellen eine Reihe injicirter Gefässchen. Der rechte Harnleiter, in dessen obersten Theil ein erbsengrosses, gelbgrünes Concrement eingekeilt ist, zeigt oberhalb desselben eine Erweiterung, in deren Bereich die äussere Wand des Harnleiters eine starke Gefässfüllung zeigt. — Die mikroskopische Untersuchung der beiden frischen Nieren zeigt Verfettungen der Epithelien der Harnkanälchen der Ferrein'schen Pyramiden. Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol

erhärteten hydronephrotischen Nieren ergab beiderseits in vereinzelten Kanälchen der Rinde Oxamidablagerungen. Ueber die Epithelien der betreffenden Harnkanälchen, welche durch die Oxamidablagerungen überdeckt werden, lässt sich etwas Bestimmtes nicht aussagen. Ausserdem finden sich Rundzellenanhäufungen zwischen den Harnkanälchen, Gefässen und Kapseln der Glomeruli stellenweise reichlich, stellenweise in spärlicher Menge. Die Harnkanälchen sind nicht deutlich erweitert. Nur in vereinzelten Glomeruluskapseln findet sich Detritus. Beide hydronephrotische Nieren zeigen eine und zwar ziemlich gleichmässige Erweiterung sämmtlicher Harnkanälchen. In den Harnkanälchen der Markstrahlen findet sich mehr oder weniger reichliche granulirte Masse und in dieselbe eingebettet ganz vereinzelte Kerne. In einzelnen Harnkanälchen der Rinde scheinen einzelne Kerne zu fehlen. An den Glomeruluskapseln findet sich Verdichtung, in ihnen findet sich nicht gefärbter Detritus.

Die genauere Untersuchung von feinen, mit Boraxcarmin gefärbten Durchschnitten durch die Harnleiter dieses Hundes ergab Folgendes: Die Schnitte sind den Anfangstheilen der Harnleiter entnommen. Beide Ureteren waren an diesen Stellen durch eine Reihe verschieden grosser Oxamidconcrementchen verstopft und dilatirt. Die Wand der Harnleiter zeigt entsprechend der ihrer inneren Wand anliegenden Oxamidconcrementchen nach Grösse und Form derselben verschieden grosse Ausbuchtungen. Dieselben liegen bald unmittelbar neben einander, bald werden sie durch kurze Schleimhautbrücken, wo kein Steinchen gelegen hat, getrennt und wechseln an Tiefe und Breite in der mannigfaltigsten Weise ab. Das Epithel der Schleimhaut ist, mit Ausnahme weniger Stellen, wenn auch nicht in seiner ganzen Dicke, so doch in einzelnen Zelllagen erhalten geblieben. Hie und da trifft man Anhäufungen abgestossener, theilweise nicht gefärbter Epithelien, der Oberfläche aufliegend, an. Die grösseren Buchten sind leer, weil ihr Inhalt, die Oxamidsteinchen, vor der Herstellung der mikroskopischen Präparate wegen ihrer Nicht-Schneidbarkeit entfernt wurden. Die kleineren Ausbuchtungen dagegen zeigen noch als Ausfüllung die Durchschnitte von sehr kleinen, mit dem Mikrotommesser schneidbaren Concretionen, welche, zum Theil dunkler zum Theil heller gelbgrün gefärbt, in der Mehrzahl eine radiärere

Streifung erkennen lassen. An wenigen bemerkt man auch eine concentrische Schichtung. Eine Anzahl der Durchschnitte durch diese kleinen Concrementchen zeigt, dass die radiär angeordneten Oxamidnadeln in eine homogene, nur an ihren Randpartien durch das Boraxcarmin schwach röthlich tingirte, im übrigen nicht färbbare Masse eingebettet sind, während andere Durchschnitte eine solche homogene Masse wegen der sie verdeckenden zahlreichen Oxamidnadeln nicht erkennen lassen. Dem Ansehen nach gleichartig mit diesen homogenen Massen sind eine ausserordentlich grosse Anzahl von ebenfalls homogenen nicht tingirbaren, rundlichen Gebilden, welche frei an der inneren Oberfläche der Ureterwand gelegen, gar keine Oxamidablagerungen oder nur wenige Nadeln enthalten. Vereinzelt findet man solche aus homogener Masse bestehende Gebilde mit radiärer Streifung auch an den Stellen, an denen radiär angeordnete Oxamidnadeln nicht liegen. Die Harnleiterwand zeigt neben stellenweiser Anhäufung von Rundzellen hie und da kleine Blutungen im Gewebe.

Versuch V.

Hündin erhält innerhalb 18 Tagen 105 g chemisch reines Oxamid. Bei der Sektion finden sich in der Harnblase wie in beiden Nierenbecken grössere und kleinere aus Oxamid bestehende Concremente.

Junge Hündin von 4 kg Körpergewicht. Die Menge des gefütterten Oxamids beträgt 105 g, die höchste Tagesdosis betrug 10 g, die kleinste 2 g, im Mittel wurden täglich 6 g verfüttert. Während der sich über 18 Tage erstreckenden Oxamidfütterung war das Thier gesund. Das Körpergewicht blieb unverändert. Die in 10 Tagesstunden aufgenommene Wassermenge schwankte zwischen 500 bis 900 ccm. Der Urin zeigte dieselbe Beschaffenheit wie bei den vorigen Versuchen, besonders war auch die Menge desselben hier vermehrt. Die Harnfarbe ist hellgelb, er enthält geringe Mengen von Eiweiss, reduzirt beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe nur schwach und zeigt stets ein gelbes Sediment, welches aus Nadeln besteht, die zu Büscheln und kugelförmigen Aggregaten angeordnet sind. Der Hund wurde durch Verbluten getödtet. — Bei der Sektion erwiesen sich mit Ausnahme der Harnorgane alle Organe frei von Veränder-

ungen. Die Nieren zeigen die in früheren Versuchsprotokollen bereits erwähnten gelblich gefärbten etwas erhabenen Stellen, die zum Theil durch einen stärkeren Blutgehalt sich auszeichnen, neben den gleichfalls bereits in einem anderen Versuche (cf. Versuch III) hervorgehobenen zooparasitären Knötchen. In der Rindenschicht der Niere finden sich gelbe Streifen, in der Grenz- und Markschicht, besonders in der letzteren zahlreiche kleine gelbe Punkte. In der Rindenschicht der Niere werden dieselben nicht beobachtet. In beiden Nierenbecken ebenso wie in der Harnblase finden sich kleinerbsengrosse und etwas grössere neben kleineren (mohn- und hanfkorngrossen) Concrementen. Neben den runden werden auch stäbchenförmige gelbgefärbte, ca. 2 mm lange Concremente von etwas mehr als Pferdehaardicke gesehen (vermuthlich Abgüsse der Sammelröhren). Die mikroskopische Untersuchung der frischen Nieren ergibt intensive Verfettungen in den Sammelröhren der Ferrein'schen Pyramiden, geringere in den dicht unter der Nierenkapsel gelegenen Harnkanälchen und stellenweise in den gewundenen Harnkanälchen des Nierenlabyrinths; die gelben Pünktchen der Grenz- und der Markschicht erweisen sich als in ihren mittleren Partien dunkler gefärbte, kugelförmige Krystallaggregate, welche sich aus radiär angeordneten Oxamidnadeln zusammensetzen, die die Harnkanälchen verstopfen und welche eine gelb bräunlich gefärbte peripherische Partie haben.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Schnitten der gehärteten Niere fanden sich an den Glomerulis die bereits früher (Versuch I und II p. 23 und 25) geschilderten Veränderungen. Erweiterungen von Harnkanälchen wurden in der Rinde nicht beobachtet. Um die Harnkanälchen der Rinde, der Grenzschicht und der Pyramiden zeigten sich heerdweise auftretend ausgedehnte Anhäufungen von sehr dicht aneinander gelagerten Rundzellen. In den Pyramiden wurden die Rundzellen zum Theil in der Umgebung von mehr oder weniger stark erweiterten Harnkanälchen gesehen, in welchen Aggregate von Oxamidnadeln von der geschilderten Farbe und Struktur liegen, die häufig von einer mit mehr oder weniger zahlreichen gefärbten Kernen durchsetzten protoplasmatischen Masse umgeben waren. In der Marksubstanz beobachteten wir in einzelnen erweiterten Harnkanälchen diese protoplasmatische Masse ohne Oxa-

midablagerung, ferner erweiterte Harnkanälchen, die vollkommen leer und ganz oder zum Theil von ihrem Epithel entblösst waren.

An dem den Papillartheil der Nieren überziehenden Uebergangsepithel fanden sich zum Theil normale Verhältnisse, zum Theil waren die oberflächlichen Zellen gequollen und zeigten einen deutlichen Kern in einem homogenen blassgelblichen Protoplasma, das stellenweise schwach granulirt erschien. Dieselben befanden sich theils mit dem Epithel in continuirlichen Zusammenhang, theils waren sie von demselben losgelöst und lagen frei in der Höhle des Nierenbeckens. An einzelnen Stellen aber, wo das normale Uebergangsepithel ganz oder zum Theil geschwunden war, zeigten sich statt desselben, beziehungsweise auf der verschmälerten Epithelzone theils rundliche, theils kolbige vollkommen homogene hyaline, blassgelbe Massen von verschiedener Grösse. In einzelnen dieser kolbigen Massen wurden Gebilde beobachtet, welche wie Zellkerne aussahen, die die Tinktionsflüssigkeit aber nicht angenommen hatten. Wir deuteten diese kolbigen Bildungen, da wir in einzelnen ungefärbte Kerne gesehen haben, als abgestorbene Zellen der Uebergangsepithelien.

Versuch VI.

Hündin erhält innerhalb 21 Tagen 103,5 g chemisch reines Oxamid. Die Sektion ergab ein grosses Oxamidconcrement im linken, eine Reihe kleinerer im rechten Nierenbecken, ebenso auch in der Harnblase und im Harnleiter.

Hündin, 6,75 kg schwer, erhielt mit der Nahrung innerhalb 21 Tagen 103,5 g Oxamid. Das Thier blieb dabei wohlauf und munter. Das Körpergewicht verminderte sich während des Versuchs um 0,25 kg. Die verfütterten Tagesdosen des Oxamid schwankten zwischen 2—10 g. Der Urin, der in gesteigerter Menge entleert wurde, war von blasser, hellgelber Farbe, reagirte meist alkalisch, einmal neutral, gab mit der Ferrocyankaliumessigsäure-, sowie mit der Panumschen Probe die Eiweissreaction, reducirte beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe schwach und gab mit der Eisenchlorid- und mit der Legal'schen Probe ein negatives Resultat. In dem

Urin fand sich überdies stets ein reichliches, grüngelbes Sediment vor, in welchem sich bei der mikroskopischen Untersuchung ausser vereinzelten Plattenepithelien farblose Nadeln, die meist zu gelblich gefärbten Büscheln und bisweilen völlig undurchsichtigen schwarz erscheinenden kugelförmigen Aggregaten gruppirt waren, zeigten. Zuweilen erschien die Peripherie der Kugeln hell, schwach gelblich und liess eine deutlich radiäre Streifung erkennen. Die in ca. 10 Stunden aufgenommene Wassermenge schwankte zwischen 800 bis 1000 ccm.

Das Thier wurde durch Verbluten getödtet.

Bei der Sektion zeigen sich lediglich in den Harnorganen und zwar folgende krankhafte Veränderungen.

Die Oberfläche der Nieren erscheint nach dem Abziehen der Kapsel grauroth gefärbt, es treten flach prominirende inselförmige Stellen des Parenchyms hervor, von denen einzelne stärker bluthaltig sind. Beim Kochen solcher Nierenpartien erscheinen die erwähnten Prominenzen besonders deutlich. Auch in diesen Nieren sieht man eine Reihe zooparasitärer Knötchen (vgl. Versuch III und V). Auf dem Längsschnitt beider Nieren zeigt sich auch eine gelbe Streifung der centralen Theile der Rinde. In den etwas erweiterten Nierenbecken, deren Schleimhaut grauweiss, von normalem Blutgehalt erscheint, finden sich mehrere grünlichgelbe, warzige Concremente, und im linken Nierenbecken liegt ein dasselbe völlig ausfüllendes von 1,2 cm Länge, 0,6 cm Breite, 0,6 cm Dicke. Das Gewicht desselben beträgt 0,264 g; im rechten Nierenbecken sieht man mehrere erbsengrosse und ein hanfkorngrosses Oxamidsteinchen. Mehrere etwa hanfkorngrosse Concremente finden sich auch in der Harnblase. In die Schleimhaut des rechten Harnleiters, die eine grauweisse Farbe zeigt und geschwollen ist, zeigen sich eine Reihe kleiner runder, etwa mohnkorngrosser Concremente eingebettet, die sich bei leichtem Druck aus derselben isoliren lassen. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Gefriermikrotomschnitten, die mit 1%iger Kalilauge behandelt wurden, zeigte sich eine starke Verfettung des Epithels der geraden und gewundenen Harnkanälchen der Rinde, desgleichen liessen die Epithelien der Harnkanälchen der Marksubstanz Verfettung erkennen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren ergaben sich analoge Veränderungen wie bei den früheren Versuchen.

Versuch VII.

Hund erhält innerhalb 22 Tagen 84,7 g unreines Oxamid. Die Sektion ergab eine Infarcirung der Nieren mit Oxalaten und in den Nierenbecken und der Blase Oxalatoxamidsteine.

Gelbbrauner Hund wurde an 22 Tagen mit 84,7 g Oxamid, von H. Trommsdorff in Erfurt bezogen, das aber nicht chemisch rein war und reichlich Oxalsäure, (beziehungsweise andere ihrer Derivate, welche durch die Niere als oxalsaurer Kalk ausgeschieden werden, wie wir dies z. B. auch bei Fütterung von Kaninchen mit Aethyloxalat nach vorgängiger Fütterung von Chlorcalcium beobachtet haben) enthielt, gefüttert und zwar im Mittel mit 4 g pro Tag. Die höchste Tagesdosis betrug 5 g, die die kleinste 3 g. Das Befinden des Thieres blieb während der ganzen Versuchszeit gut. Der Urin, der schwach sauer reagirte, zeigte schon in den ersten Tagen der Fütterung ein reichliches, gelbliches Sediment, welches während des ganzen Versuches beobachtet wurde. Der Urin war in der ersten Hälfte des Versuches eiweisshaltig, reducirte beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe ganz schwach und gab die Heller'sche Blutprobe. In dem Sedimente fanden sich ausser sehr zahlreichen in kugeligen Aggregaten und Garbenform angeordneten nadelförmigen Oxamidkrystallen zahlreiche sehr kleine Briefcouvertkrystalle, viel rothe, zum Theil ausgelaugte Blutkörperchen, vereinzelte Rundzellen und Plattenepithelien, dagegen wurden Cylinder in demselben vermisst. In der zweiten Hälfte des Versuches konnte in dem sauer reagirenden Urin Eiweiss nicht mehr nachgewiesen werden, aber in dem gelblichen Sedimente, welches auch während der zweiten Hälfte des Versuches constant beobachtet wurde, liessen sich stets in sehr grosser Menge die nadelförmigen Oxamidkrystalle in der oben bezeichneten Anordnung nachweisen, dagegen wurden in demselben die Briefcouvertkrystalle nicht mehr gefunden, es fehlten auch in dem Sediment die rothen resp.

die ausgelaugten Blutkörperchen, und deshalb war auch die Heller'sche Blutprobe negativ. Auch die beim Kochen des Urines mit Fehling'scher Lösung anfänglich beobachtete schwache Reduktion trat nicht mehr ein. Die Urinsekretion war während des ganzen Versuches reichlich.

Die Sektion des durch Verbluten getödteten Hundes ergab nur in den Harnorganen einen abnormen Befund.

Die hellbraune Oberfläche beider Nieren zeigte ausser inselförmigen, mehr gelblich gefärbten, flach prominirenden Stellen, welche besonders deutlich an den in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Nierenstücken hervortraten, zahllose, weissgelbliche Pünktchen, die zum Theil unmittelbar unter der Oberfläche der Nieren lagen, zum Theil auch aus dem tiefer gelegenen Parenchym durchschimmerten. Auf dem Durchschnitte fanden sich diese weissgelblichen Pünktchen sowohl in die Rinde als auch in die blassrothe Marksubstanz reichlich eingelagert und waren an der Grenze von der Marksubstanz und Uebergangsschicht besonders zahlreich und dicht angeordnet, so dass diese Zone, die eine Breite von 0,1 cm hatte, schon bei oberflächlicher Betrachtung durch ihre weissliche Farbe auffiel.

In beiden Nierenbecken, die nicht erweitert waren, ebenso in der Blase fanden sich mehrere grüngelblich gefärbte, unregelmässig gestaltete, theils rundliche, theils längliche Concremente mit rauher, warziger Oberfläche, deren grösstes etwa die Grösse eines Hanfkornes hatte. Die Schleimhaut der Nierenbecken und der Blase waren frei von entzündlichen Veränderungen.

Die Concremente der Nierenbecken und der Blase bestanden, wenn auch zum grössten Theil, jedoch nicht vollkommen aus Oxamid. Denn wurden dieselben eine Zeit lang in verdünnte Salzsäure gelegt, so zeigte sich, dass in den peripherischen Partien der Steinbildner aufgelöst wurde und das organische, aus einer Eiweisssubstanz bestehende Gerüst an diesen Stellen sichtbar wurde. Der grösste Theil des eine grünlichgelbe Farbe zeigenden Concrementes blieb jedoch auch bei längerer Einwirkung der Salzsäure unverändert. In der Salzsäure, in welcher die Concremente gelegen hatten, liess sich sowohl Oxalsäure als auch Kalk nachweisen, so dass demnach die peri-

pherisch gelegenen Schichten dieser Concremente aus dem in Salzsäure leicht löslichen oxalsauren Kalk, die übrigen Theile dieser Oxalat-Oxamidsteine aus dem in Salzsäure unlöslichen Oxamid bestanden.

Die mikroskopische Untersuchung der frischen Nieren auf Gefriermikrotomschnitten, die mit 1⁰/₀ Kalilauge behandelt waren, ergab in der Rinde eine circumscripte, besonders auf die geraden Harnkanälchen beschränkte Verfettung der Epithelien, doch liess sich dieselbe auch in einzelnen gewundenen Harnkanälchen nachweisen. In diesen Schnitten fanden sich noch zahlreiche, das Lumen der Harnkanälchen verstopfende Oxalatkrystalle, zum Theil relativ grosse Briefcouvertkrystalle, zum Theil Sphärokrystalle.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Niere ergab die bereits in den früheren Fällen geschilderten Veränderungen, ausserdem fanden sich in der makroskopisch keine Veränderung zeigenden Oberfläche des Papillartheiles der Nieren in dem denselben überziehenden Uebergangsepithel die gleichen mikroskopischen Veränderungen, welche wir an der entsprechenden Stelle bei Hund V gefunden und oben S. 34 beschrieben haben. Ein besonderes Interesse haben in diesem Falle die Oxalatablagerungen, welche sich in einer grösseren Zahl von Harnkanälchen sowohl in der Rinde als im Papillartheile der Niere fanden und deren bereits bei der Beschreibung der Gefriermikrotomschnitte gedacht wurde. Wir werden Gelegenheit haben, im 2. Abschnitte dieses Kapitels auf diese Oxalatablagerungen in den Harnkanälchen nochmals zurückzukommen.

Versuch VIII.

Hündin. Fütterung mit 237 g Oxamid innerhalb 48 Tagen. Während dieser Zeit warf sie 2 gesunde Junge. Plötzlicher spontaner Tod. Die Sektion ergab Nierenbecken-, sowie Ureter- und Harnblasensteine. — Während die Hündin ihre Jungen säugte, wurde sie weiter mit Oxamid gefüttert. Nach einiger Zeit wurde eines

der Jungen getödtet, in den Nieren fanden sich keine Oxamidconcremente.

Hündin 8 1/2 kg schwer, wurde zunächst an 26 Tagen mit 135 1/2 g Oxamid gefüttert. Die Tagesdosis schwankte zwischen 2 und 10 g. Dabei blieb das Thier vollkommen munter. Die Wasseraufnahme und die Urinsekretion war während der Fütterung erheblich vermehrt. Der blassgelbe Urin enthielt geringe Mengen Eiweiss, reducirte beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe nicht. Im Urin fand sich constant ein grüngelbliches, aus den bereits beschriebenen Oxamidkrystallen bestehendes Sediment. Nachdem die Fütterung mit Oxamid 18 Tage ausgesetzt war, wurde am 54. Versuchstage wieder mit derselben begonnen, und die Hündin an 22 Tagen mit 101 1/2 g Oxamid gefüttert, und zwar schwankte die Tagesdosis diesmal zwischen 2—8 g, im Mittel betrug sie 4,2 g. Das Befinden blieb auch während dieser Zeit gut, und die Harnmenge, ebenso wie die Wasseraufnahme, welche nach dem Aussetzen des Oxamids sich wesentlich vermindert hatten, nahmen wieder erheblich zu. Im Harne liessen sich geringe Mengen von Eiweiss nachweisen. 47 Tage nach Beginn der 2. Oxamidfütterung warf die Hündin zwei gesunde Junge, die von ihr gesäugt wurden. 9 Tage, nachdem sie geworfen, bekam die Hündin abermals täglich 5 g Oxamid. Die Jungen entwickelten sich gut, die Hündin selbst blieb in den nächsten 25 Tagen ohne alle Krankheitserscheinungen, die Urinausscheidung stieg während der Oxamidfütterung wieder beträchtlich an. Aber am 26. Tage Abends trat ganz plötzlich eine Parese der hinteren und Tremor der vorderen Extremitäten auf, und nach Verlauf einer Viertelstunde war das Thier todt.

Bei der Sektion fanden sich nur die Harnorgane verändert. Beide Nieren waren vergrössert, und nach Abziehen der Kapsel zeigten sich an der braunrothen Oberfläche derselben wieder die schon bei den früheren Versuchen beschriebenen, gelblichen, schwach prominirenden, inselförmigen Parenchymtheile, die ganz besonders deutlich an gekochten Stücken der Nierenrinde hervortraten. Beide Nierenbecken waren stark durch Flüssigkeit ausgedehnt. In beiden Ureteren waren an mehreren Stellen gelbgrünliche Concremente von Hanfkorn- bis etwa Erbsengrösse eingeklemmt und an einer

Stelle war der linke Ureter in einer Ausdehnung von 2 cm, der rechte in einer Ausdehnung von 3 cm durch kleine, etwas über mohnkorngrosse, gelbgrünliche Concremente verstopft. Die zwischen den eingeklemmten Concrementen liegenden Theile des Ureters waren durch Flüssigkeit ausgedehnt. Beim Durchschneiden der Nieren floss aus beiden Nierenbecken je ein Theelöffel einer hellgelblichen Flüssigkeit, die eiweisshaltig war und in der sich mikroskopisch neben rothen Blutkörperchen eine grosse Menge Epithelien des Nierenbeckens, Büschel und kuglige Aggregate von Oxamidkrystallen nachweisen liessen; Cylinder wurden in derselben vermisst. In dem linken Nierenbecken fand sich ein erbsengrosser, gelbgrünlicher Stein von rauher, warziger Oberfläche, im rechten Nierenbecken ebenso wie in der Harnblase fanden sich kleine, kaum mohnkorngrosse Concremente von gelbgrünlicher Farbe.

Die Rindensubstanz der Nieren war röthlichgrau, die Ferreinschen Pyramiden gelb gefärbt; die Marksubstanz blass, abgeflacht und stark ausgebuchtet, in derselben waren gelbe Pünktchen und Streifchen eingelagert. Die Uebergangsschicht zeigte eine schwach röthliche Färbung. Beide Schichten waren durch eine schmale graue Zone getrennt. Verfettung der Epithelien fand sich nur in den geraden Harnkanälchen der Rinde.

Die Fütterung dieser Hündin mit Oxamid fiel, wie aus den mitgetheilten Notizen ersichtlich ist, in die Zeit, in der dieselbe trächtig war. Es wurde eines von den Jungen, welches überdies von dieser Hündin, während dieselbe mit Oxamid gefüttert wurde, längere Zeit gesäugt worden war, getödtet. In den Nieren dieses Jungen fanden sich weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen, insbesondere auch in den Harnwegen keine Concremente. — Nieren und Harnleiter der Hündin wurden in Alkohol gehärtet. Feine Durchschnitte durch diese Organe, welche mit Boraxcarmin gefärbt wurden, ergaben Folgendes:

Man sieht schon bei schwacher Vergrösserung reichlicher in der Rinden- als Marksubstanz ganz diffus auftretende, aber nirgends sehr erhebliche Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes. Nur an wenigen Stellen, namentlich unter der Kapsel, von dieser ausgehend, trifft man einzelne um-

schriebene, nirgends sehr grosse Herde neugebildeten Bindegewebes an. Es handelt sich bei diesen Herden überwiegend um kleinzellige Infiltration, indess hie und da trifft man auch schon strangförmiges und nur noch wenige Kerne aufweisendes Bindegewebe an. Die Gefässschlingen der meisten Glomeruli zeigen gute Kernfärbung, die meisten Kapseln der Glomeruli sind mehr oder weniger verdickt. Geringe Wucherungen des Kapselepithels fallen nur ganz vereinzelt auf. In vielen Kapselräumen bemerkt man körnige, farblose Detritusmassen, welche zum Theil den Raum zwischen Kapsel und Glomerulus ganz ausfüllen. Aehnliche Massen trifft man im Lumen einer Reihe gewundener Harnkanälchen an, hin und wieder finden sich auch hyaline Cylinder in denselben. Im übrigen ist das Epithel derselben durchgehend intakt und zeigt gute Kernfärbung. Oxamidablagerungen sind nirgends zu sehen. Auffallend ist es, dass an vielen Stellen im Gebiete der gewundenen Harnkanälchen Anfänge von cystoiden Bildungen auftreten. Man sieht an diesen Stellen, die übrigens sowohl dort, wo kleinzellige Bindegewebsinfiltration besteht, vorkommen, als auch da, wo man keine Veränderung wahrzunehmen vermag, wie die Tunicae propriae zweier oder auch mehrerer aneinander grenzender Harnkanälchen streckenweise zu Grunde gegangen, und die Lumina der letzteren zu einem grösseren Hohlraume confluirt sind. In einer Reihe von Schnitten findet sich ausserdem dicht unter der Kapsel eine makroskopisch eben noch als kleiner weisser Fleck wahrnehmbare, mit einer bindegewebigen Kapsel umgebene Cyste von eiförmiger Gestalt, welche dieselben körnigen Massen enthält, wie sie in den Glomeruluskapseln nur in den gewundenen Harnkanälchen vorkommen. In der Marksubstanz finden sich, abgesehen von der schon genannten interstitiellen Bindegewebswucherung, keine wesentlichen Veränderungen, nur trifft man vereinzelte erweiterte Harnkanälchen und etwas reichlichere Cylinder als in den Kanälchen der Rindensubstanz an.

Die Untersuchung feiner Längs- und Querschnitte der Harnleiter dieser Niere ergibt, dass in ihrem Lumen eine grosse Zahl von Oxamidconcrementchen, die meist der Wandung des Ureters anliegen und theils eine dunkel-, theils eine hellgrüne Färbung zeigen, vorhanden sind. Die meisten derselben lassen radiäre Strei-

fung erkennen. Da, wo die Oxamidconcrementchen an der Schleimhaut anliegen, findet man theils leichtere, theils schwerere Veränderungen. Die ersteren betreffen das Epithel des Harnleiters. Man findet eine Desquamation der oberflächlichen Epithelschichten, die aber so reichlich sein kann, dass die Steinchen von einem breiten Hofe abgestossener Epithelien, die in einer detritusähnlichen Masse eingehüllt sind, völlig umschlossen erscheinen. Auch in die Recessus der Schleimhaut sind kleinste Steinchen und Concremente eingedrungen und dort ebenfalls durch abgestossene Epithelien gänzlich abgekapselt, sodass sie scheinbar im Gewebe der Ureterwand liegen. Die schwereren Veränderungen finden sich an den Stellen, wo der Druck der kleinen Concremente offenbar länger und intensiver gewirkt hat. Hier wechseln Stellen, wo von der verhältnissmässig sehr dicken Epithelschicht nur noch wenige Zellen übrig sind, mit solchen, an denen völliger Schwund der Mucosa und Submucosa eingetreten ist, und die Muscularis frei liegt. An den Stellen, wo sich keine Steinchen befinden, sieht man eine ausserordentlich grosse Menge abgestossener Epithelien, untermischt mit detritusähnlichen Massen. Daneben erblickt man einzelne rundliche, schollenartige, wenig oder gar nicht gefärbte Massen, welche nach ihrer Configuration und ihrer Reaktion gegen Tinctionsflüssigkeiten als abgestorbenes Protoplasma anzusehen sind.

Was die Ergebnisse der genaueren Untersuchung der Nieren des jungen, von der Hündin längere Zeit gesäugten Hundes anlangt, so waren Veränderungen des Parenchyms oder des interstitiellen Bindegewebes in ihnen nirgends zu bemerken. Dagegen fallen eine ziemlich grosse Anzahl kleiner Cystchen auf, welche dicht unter der Kapsel liegen. Dieselben sind makroskopisch eben noch als kleine weisse Pünktchen zu erkennen. Sie besitzen theils eine rundliche, theils eine mehr ovale oder längliche Form und zeigen einen körnigen, farblosen Inhalt, in welchem hie und da einzelne gefärbte Kerne auftreten.

Versuch IX.

Durch einige Monate fortgesetzte Fütterung eines Hundes mit kleinen Dosen von Oxalsäure und grossen Dosen Oxamid. Die Sektion ergab sehr zahlreiche Nierenbecken-, Harnleiter- und Blasensteine.

Ein ca. $^1/_2$ Jahr alter Hund wurde zunächst an den ersten 5 Tagen mit je 2 g reinem Oxamid und 0,3 g reiner Oxalsäure und dann innerhalb der folgenden 102 Tage, während deren nur an 4 Tagen die Fütterung ausgesetzt wurde, mit 4 g Oxamid und 0,6 g Oxalsäure gefüttert. Während der ganzen Versuchszeit frass das Thier 402 g Oxamid und 60,1 g Oxalsäure. Die Wasseraufnahme und die Urinausscheidung waren auch in diesem Falle gesteigert. Der Urin reagirte anfangs sauer, enthielt geringe Mengen von Eiweiss, war frei von Zucker und zeigte stets ein reichliches gelbes Sediment, in dem sich mikroskopisch vorzugsweise Oxamidkrystalle in Form von Nadeln, Büscheln und in kugelförmigen Aggregaten, daneben auch in mässiger Menge Krystalle von oxalsaurem Kalk (Briefcouvertform) nachweisen liessen. Wurde das Sediment abfiltrirt und zu dem stark sauer reagirenden Filtrat Chlorcalciumlösung hinzugesetzt, so entstand ein weisser Niederschlag, der nach der chemischen Analyse aus oxalsaurem Kalk bestand, ein Beweis, dass der Urin freie Oxalsäure enthielt. Ca. $1^1/_2$ Monate nach Beginn der zweiten Fütterung stellten sich bei dem Thiere, das bis dahin immer noch munter umhergelaufen war, Beschwerden bei der Urinentleerung ein. Der Urin wurde erst nach längerem Drängen gelassen und floss nicht im Strahle, sondern tropfenweise ab. Die auf einmal entleerte Urinmenge war meist gering. Die Reaktion des Urines war jetzt alkalisch, derselbe enthielt immer noch ein wenig Eiweiss, im Sediment fanden sich ausser den nadelförmigen Oxamidkrystallen viel ausgelaugte rothe Blutkörperchen und reichliche Mengen von Eiterkörperchen. Die Beschwerden beim Uriniren dauerten einige Zeit an, ohne dass übrigens zunächst im allgemeinen das Wohlbefinden des Thieres geschädigt wurde. Einen Monat nach dem ersten Auftreten der Harnbeschwerden wurde beobachtet, dass der Hund trotz fortwährendem Drängens, wobei lebhafte Schmerzäusserungen erfolgten, keinen Urin lassen konnte. Bei der Palpation des Bauches fühlte man die sehr stark gefüllte Harnblase als einen kugligen Tumor, der mit seiner oberen Grenze bis etwa 3 Querfinger unter den Processus ensiformis des Schwertfortsatzes reichte. Mittelst des Katheters wurden 400 ccm eines stark ammoniakalischen, trüben, braunroth gefärbten, dichroïschen Harnes von 1007 spec. Gewicht entleert, der reichliche Mengen von Eiweiss enthielt, aber beim Kochen mit Fehling'scher Lösung die-

selbe nicht reducirte. In dem Sediment fanden sich neben einer grossen Menge von Oxamidkrystallen reichlich rothe Blutkörperchen und zahlreiche Eiterkörperchen. Nach dem Katheterismus liess der Hund Tags über nach grosser Anstrengung nur geringe Mengen Urin. Am Morgen des nächsten Tages war bereits die Harnblase wieder in demselben Maasse stark ausgedehnt, wie am Tage zuvor, und der Hund machte fortwährend vergebliche Versuche, den Urin los zu werden.

Das Thier wurde nun durch Verbluten getödtet.

Bei der Sektion fanden sich nur in den Harnorganen pathologische Veränderungen. Beide Nieren waren erheblich vergrössert. Die linke Niere, 7½ cm lang, 5 cm dick und 4 cm breit. Sie hatte eine elastische Consistenz und gab deutliche Fluktuation, die Kapsel war leicht abziehbar, die Oberfläche zeigte eine hellbräunliche Farbe. Man sah an einzelnen Stellen der Nierenoberfläche inselförmige, flache Hervorragungen, die gelblich gefärbt waren. Beim Durchschneiden der Niere entleerten sich etwa 1½—2 Esslöffel einer röthlich gelben Flüssigkeit, die mikroskopisch Oxamidkrystalle, rothe Blutkörperchen, Rundzellen und Epithelzellen zeigte. Das linke Nierenbecken war sehr ausgedehnt, die Drüsensubstanz stark ausgebuchtet und verschmälert, und zwar war die Verschmälerung des Markes am stärksten in der Mitte, wo dasselbe nur ebenso breit wie die Rinde (1 cm) war. Im linken Nierenbecken fand sich ein 2 cm langer, 1,1 cm breiter und 0,4 cm dicker, etwa birnförmiger Stein von grünlichgelber, stellenweise graugelblicher Farbe und theils glatter, theils mehr rauher Oberfläche, ferner zwei erbsengrosse, gelbgrüne Steine mit glatter Oberfläche und eine grosse Reihe mohn- bis hanfkorngrosser Concremente. Die Schleimhaut des Nierenbeckens war grauweiss und zeigte kleinere Gefässstämmchen und an einer Stelle eine Hämorrhagie, in deren Bereich die Schleimhaut etwas prominirte.

Im linken Ureter fanden sich 3 grössere Concremente von gelbgrüner Farbe und warziger Oberfläche, von denen das grösste erbsengross war.

Die rechte Niere war 7 cm lang, 3,25 cm dick und 3,75 cm breit. Sie zeigte keine Fluktuation und verhielt sich betreffs ihrer

Oberfläche wie die linke Niere. Die beim Durchschneiden der Niere entleerte röthlichgelbe Flüssigkeit betrug kaum 1 Esslöffel und zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung Oxamidkrystalle und die gleichen morphotischen Elemente wie die Flüssigkeit im linken Nierenbecken. Das rechte Nierenbecken war ausgedehnt und enthielt 6 gelbgrüne Steine von mehr als Erbsengrösse, von denen zwei eine kleinwarzige Oberfläche hatten, während die übrigen maulbeerförmig waren. Das Gewicht dieser Steine schwankte von 0,140—0,347 g. Die Marksubstanz war sehr verschmälert, in derselben fanden sich gelbe Punkte (Oxamidablagerungen) eingelagert, besonders reichlich in dem mittleren, der Papillenspitze entsprechenden Theile, aus dem sie sich leicht herausdrücken liessen. Die Schleimhaut des Nierenbeckens zeigte einzelne erweiterte Gefässe.

Das Lumen des rechten Ureters war nahe an der Einmündungsstelle in die Harnblase in einer Länge von 1/2 cm durch dicht an einander gelagerte kleine Oxamidconcremente ausgefüllt.

Die Harnblase war sehr stark durch Urin ausgedehnt, entsprach der Grösse zweier Mannesfäuste. Die Wand der Blase war hämorrhagisch infarcirt, die Schleimhaut war mit einer grauschwarzen, zarten, mit gelben Oxamidconcrementchen besetzten Membran bedeckt, welche ein Stück in den Anfangstheil der Uretra hineinragte und auf diese Weise die Entleerung des Urines beeinträchtigte. Der Urin selbst war von derselben Beschaffenheit, wie der am Tage vor der Tödtung des Thieres mit dem Katheter entleerte. In der Harnblase fanden sich ausser drei grösseren, walzenförmigen Steinen von grüngelber Farbe und glatter Oberfläche, von denen der grösste 1,3 cm lang und 0,4 cm dick war, noch eine Reihe bis hanfkorngrosser Concremente. Die Blasensteine zeigten Härte 2, sie waren wie die Oxamidsteine aufgebaut, wovon später die Rede sein soll. Sie lösten sich in Salzsäure auch nicht zum Theil auf, dagegen unter Zurücklassung der organischen Substanz in heissem Wasser. Ein 0,0365 g wiegendes Stückchen eines solchen Oxamidsteines wurde in ca. 5 ccm 10% Salzsäure 8 Tage lang stehen gelassen, dann mit Wasser abgespült und bis zum constanten Gewichte getrocknet. Es verlor an Gewicht 0,0009 g. Oxalsäure war nachher in der Salzsäure nicht nachzuweisen. In den Nieren fand

sich keine Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Drüse.

In der Galle waren Oxamidkrystalle nicht aufzufinden.

Die genauere Untersuchung feiner Durchschnitte durch die in Alkohol gehärtete Harnblase ergab Folgendes:

Bei der mikroskopischen Betrachtung der mit Boraxcarmin gefärbten Durchschnitte durch die Blasenwand bemerkt man zunächst, von der inneren Oberfläche ausgehend, dass an Stelle der normalen Schleimhaut eine bis an die Muscularis hinreichende nekrotische Gewebsschicht der ersteren nach Art einer diphtherischen Membran aufsitzt. An der freien Oberfläche erblickt man, dem nekrotischen Gewebe aufliegend, hie und da zellenartige Gebilde mit einem nicht gefärbten Kerne, von denen sich vermuthen lässt, dass sie vielleicht die abgestorbenen Blasenepithelien sind. Von dem normalen geschichteten Uebergangsepithel der Harnblase mit gefärbtem Kerne ist nichts mehr zu finden. Die nekrotische Membran selbst besitzt an verschiedenen Stellen eine wechselnde Dicke, die vielfach mehrere Millimeter erreicht. Im grossen Ganzen erscheint sie auf feinen Durchschnitten als ein aus gröberen und feineren farblosen Bälkchen bestehendes, ein zierliches Netzwerk bildendes Gewebe. Mikroorganismen liessen sich auch bei Anwendung der verschiedenen Tinktionsmethoden in der abgestorbenen Schleimhaut nicht erkennen. Gegen die Muscularis setzt sich die nekrotische Schleimhaut mehr oder weniger scharf ab. An der Uebergangsstelle finden sich meist beträchtliche Anhäufungen von Rundzellen. Inmitten der nekrotischen Partien trifft man eine Reihe von stark mit Blut gefüllten Gefässen, fast ausnahmslos grösseren Durchmessers an. Viele derselben zeigen ausserdem, je näher der Muscularis um so mehr, einen Hof von gefärbten Rundzellen. Ausserdem finden sich in dem nekrotischen Gewebe an zahlreichen Stellen theils unverändertes theils verändertes Blut in seinen Maschen, Endlich finden sich in den geschilderten Bälkchen der abgestorbenen Blasenschleimhaut eine erhebliche Anzahl von regelmässigen, meist oval gestalteten, glattwandigen Hohlräumen (Vacuolen), welche mit anscheinend ganz homogenen, gar nicht oder schwach röthlich tingirten Massen erfüllt sind. Dieselben lassen mit wenigen Ausnahmen

eine concentrische Schichtung erkennen, in welche sich radiär angeordnete Oxamidnadeln in wechselnder Menge eingelagert finden. In ganz wenigen Vacuolen, wo der Inhalt noch völlig homogen ist, oder eine nur undeutliche concentrische Anordnung zeigt, fehlen die Oxamidnadeln. In anderen dagegen ist bereits eine sehr regelmässige Gruppirung der Oxamidnadeln in einzelnen dieser concentrischen Schichten vorhanden. In den meisten Fällen dagegen ist der grössere Theil der concentrischen Schichten, und zwar in der Regel der peripherische zuerst, mit Oxamidnadeln dicht durchsetzt. Häufig ist die Zahl derselben eine so grosse, dass diese Schichten nur aus Oxamidnadeln zu bestehen scheinen, und dass man nicht im Stande ist die homogene Grundmasse, in der sie eingebettet liegen, wahrzunehmen. Die Grösse der Vacuolen schwankt beträchtlich, doch sind die kleinsten durchweg bedeutend umfangreicher als die grössten im nekrotischen Gewebe befindlichen Gefässe. Zudem liegen sie der Mehrzahl nach nahe oder direkt an der freien Oberfläche der Membran, nur vereinzelte sind in den tieferen Schichten derselben gelegen. Uebrigens stimmen diese homogene Massen in ihrem ganzen Aussehen mit den früher in den Ureteren beschriebenen homogenen Schollen überein, welche auch frei im Lumen des Harnleiter angetroffen wurden. An einigen Präparaten lässt sich erweisen, dass diese Massen wohl sicher durch Umwandlung des abgestorbenen Gewebes entstanden sind. Man trifft nämlich in demselben Stellen an, die nicht das beschriebene netzförmige Aussehen der nekrotischen Schleimhaut zeigen, sondern wo die strukturlose Substanz in Form von rundlichen Herden, welche in Gestalt und Grösse den geschilderten, stellenweise deutlich geschichteten, bezw. mit mehr oder weniger zahlreichen, radiär angeordneten Nadeln durchsetzten Massen gleichen, sich von der Umgebung mehr oder weniger deutlich abgrenzt und zum Theil sogar völlig sequestrirt erscheint. Die übrigen Schichten der Harnblasenwand, denen die abgestorbene diphtherische Schleimhaut der Harnblase aufsitzt, bieten, wenn auch nirgends nekrotische, so doch auch ausgeprägte pathologische Veränderungen dar. Zunächst enthält die Muscularis in ihren Gewebslücken zahlreiche, oft ausgedehnte freie Blutungen, die stellenweise bis dicht unter die äussere Oberfläche reichen. Auch hier ist das Blut bereits vielfach verändert. Uebereinstimmend mit den in der nekrotischen Membran vorhandenen Gefässen sind die in der Muscularis

und unter der Serosa befindlichen Blutgefässe stark mit Blut gefüllt. Sodann sind in der gesammten Wand mehr oder weniger reichliche Rundzellen bemerkbar, deren Zahl um die Blutungen herum eine besonders grosse ist. Mikroorganismen wurden, wie in der abgestorbenen Blasenschleimhaut so auch in der Muscularis durch die üblichen Tinktionsmethoden nicht nachgewiesen.

B. Versuche an Katzen.

Versuch I.

Katze erhält innerhalb 28 Tagen 50 g chemisch reines Oxamid. Die Sektion ergibt im linken Nierenbecken und Harnleiter Oxamidconcremente.

An eine Katze wurden innerhalb 28 Tagen 50 g Oxamid verfüttert, und zwar betrug die Tagesdosis an 24 Tagen je 2, an 4 Tagen je 0,5 g. Bereits in den ersten Tagen der Fütterung war der Urin eiweisshaltig und zeigte ein gelbes Sediment, in dem sich mikroskopisch in grosser Menge die nadelförmigen Oxamidkrystalle theils einzeln, theils zu kugelförmigen Aggregaten, in denen die Krystalle radiär angeordnet waren, nachweisen liessen.

Gegen Ende des Versuches wurde der Eiweissgehalt des Urins geringer. Das Oxamidsediment fand sich stets im Urin vor.

Bei der Sektion des gestorbenen Thieres ergaben sich nur Veränderungen in den Harnorganen.

Auf dem Durchschnitt zeigte sich das linke Nierenbecken stark erweitert und mit mehreren sandkorn- bis hirsekorngrossen, grüngelben, warzigen Oxamidconcrementen erfüllt.

Der linke Ureter war bis 3 cm vom Nierenbecken entfernt, etwa gänsekieldick erweitert und durch die Wand schimmern eine Anzahl etwa hirsekorngrosser Concremente hindurch, welche dieselbe Beschaffenheit wie die in dem Nierenbecken befindlichen zeigten.

Der rechte Ureter war frei von Concrementen, die Harnblase war stark gefüllt, ihre Schleimhaut ebenso wie die der Ureteren frei von entzündlichen Veränderungen. In dem sauer reagirenden

Urin fanden sich Epithelien, rothe Blutkörperchen, Rundzellen und zu kugelförmigen Aggregaten angeordnete, nadelförmige Oxamidkrystalle.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren ergab Veränderungen an den Glomerulis, welche den in den Nieren unserer Oxamidhunde gefundenen und oben geschilderten analog waren.

Versuch II.

Katze erhält 4 g chemisch reines Oxamid in 2 Tagen. Tod am 3. Tage. Die Sektion ergibt Oxamidinfarkt in den Nierenpapillen. Keine Concremente in den harnableitenden Wegen.

Schlecht genährte Katze wurde an 2 Tagen mit je 2 g Oxamid gefüttert. Am Morgen des dritten Tages war das Thier todt.

Sektionsbefund. Starke Verfettung der Nierenrinde. Gelbgrünlicher Infarkt der Harnkanälchen der Papillenspitzen. Keine Concremente in den harnableitenden Wegen.

C. Versuche an Kaninchen.

Versuch I.

Kaninchen mit Hydronephrose linkerseits in Folge von Ureterunterbindung. Dasselbe wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit 15 g schwach oxalsäurehaltigem Oxamid gefüttert. Bei der Sektion fanden sich in dem rechten erweiterten Nierenbecken mehrere kleine Oxamidconcremente und eine Verstopfung beider Ureteren durch ein Blutcoagulum.

Einem 1,75 Kilo schweren gelben Kaninchen wurde unter antiseptischen Cautelen der linke Ureter unterbunden. Nachdem die Wunde geheilt war, wurde es 12 Tage nach der Operation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich mit je 3 g, im ganzen mit 15 g Oxamid gefüttert. Das Oxamid war schwach oxalsäurehaltig. Der Tod des Thieres erfolgte am Tage nach der letzten Oxamidfütterung.

S e k t i o n s b e f u n d: Verlöthung einiger Dünndarm- und Dickdarmschlingen. In der Tiefe der Bauchhöhle war etwa $1^1/_2$ Theelöffel seröse, blutig gefärbte Flüssigkeit. Die l i n k e N i e r e, etwas grösser als die rechte, zeigte Fluktuation. Die linke Nierenvene war in der Gegend des Nierenbeckens stark erweitert, unter dieser Erweiterung fand sich eine haselnussgrosse Prominenz von derber Consistenz, die, wie ein Durchschnitt zeigte, aus einer festen Gewebsmasse bestand, welche eine centrale gelbe käsige Masse umgab. Die Kapsel der l i n k e n N i e r e war verdickt, leicht abziehbar, die Oberfläche der Niere hellgrau, roth, anämisch. Beim Durchschneiden der Nieren entleert sich nicht ganz ein Theelöffel einer schwach bräunlich gefärbten Flüssigkeit. Das l i n k e N i e r e n b e c k e n war erweitert, die Schleimhaut desselben grauweiss, geschwollen. Im Anfangstheil des l i n k e n U r e t e r s sass ein weicher, dunkelgraurother, aus ausgelaugten rothen Blutkörperchen bestehender Thrombus. Die Rinde der l i n k e n N i e r e war auf dem Durchschnitt hellgrauroth, anämisch, das Mark ist schwach rosa gefärbt, zeigte eine grosse Menge gefüllter Gefässe und war durch die im Nierenbecken stagnirende Flüssigkeit abgeflacht und stark ausgebuchtet. Die r e c h t e N i e r e war grauroth, aber blutreicher als die linke. Auf Durchschnitten zeigte sich die Marksubstanz etwas abgeplattet, das Nierenbecken etwas dilatirt, die Schleimhaut desselben stark geröthet.

In dem r e c h t e n N i e r e n b e c k e n fanden sich eine Reihe etwas über mohnkorngrosser Oxamidconcremente mit warziger Oberfläche. Der r e c h t e U r e t e r war erweitert und mit einem Blutcoagulum erfüllt. Makroskopisch waren in diesem Blutcoagulum gelbe Pünktchen zu sehen, die bei mikroskopischer Untersuchung sich als zu büschel- und kugelförmigen Aggregaten angeordnete Oxamidnadeln erwiesen. Ausserdem fanden sich noch in das Coagulum zwischen den rothen Blutkörperchen Krystalle von Tripelphosphat und Calciumoxalat eingelagert.

Beide Nieren des Kaninchens ebenso wie der Harnleiter der rechten Niere, welcher nicht unterbunden worden war, wurden in Alkohol gehärtet und Präparate dieser Organe, welche mit Boraxcarmin tingirt worden waren, einer genaueren mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Dieselbe ergab betreffs der l i n k e n N i e r e, deren H a r n l e i t e r u n t e r b u n d e n gewesen war, Folgendes:

Vor Allem fällt die interstitielle Bindegewebswucherung auf. Vorzugsweise in Form von einzelnen Herden auftretend, zeichnet sich dieselbe nicht sowohl durch die Grösse der Herde, als vielmehr durch deren Häufigkeit aus. Während die der Nierenoberfläche nahe gelegenen Rindenpartien relativ wenig betroffen sind, hat die Hauptwucherung in den dem Marke benachbarten Theilen und in dem letzteren selbst stattgefunden.

Die Glomeruli zeigen fast ohne Ausnahme geringere oder grössere Defekte in der Kernfärbung einzelner Schlingen. In einigen Kapseln findet sich ausser den Glomerulis noch Blut, während die Wand der Kapsel sich nirgends verändert erweist.

Die gewundenen Harnkanälchen, deren Epithel intakt geblieben ist, enthalten in wenigen Fällen Blut im Lumen, häufig aber Oxalatkrystalle. Nach der Marksubstanz zu ist das Lumen einzelner Kanälchen erweitert. In der Marksubstanz ist ausser der bereits erwähnten Bindegewebsneubildung Erweiterung vieler Harnkanälchen vorhanden, die zum Theil einen farblosen körnigen Inhalt besitzen, zum Theil Blut enthalten. In den Harnkanälchen der Marksubstanz lassen sich mit Sicherheit bei der Untersuchung im polarisirten Licht keine das Licht doppelt brechenden Bildungen (Oxalate) erkennen.

Die Untersuchung der rechten Niere mit nicht unterbundenem Harnleiter ergibt im Gegensatz zur oben beschriebenen linken Niere eine geringfügige interstitielle Kernvermehrung. Man sieht nur vereinzelte kleine, wenig ausgedehnte Herdchen neugebildeten Bindegewebes. Dagegen verhalten sich die Glomeruli ähnlich wie in der anderen Niere, indem an den meisten von ihnen ebenfalls mangelnde Kernfärbung einzelner Schlingen hervortritt. Blut ist indessen nicht in ihnen vorhanden, während die gewundenen Harnkanälchen in grosser Menge streckenweise pralle Ausfüllung ihres Lumens mit rothen Blutkörperchen aufweisen, meist unter gleichzeitiger Erweiterung desselben. Hiezu kommt das fleckenweise Auftreten von Epithelnekrosen der gewundenen Kanälchen, sowie beginnende Bildung von grösseren Hohlräumen, welche sämmtlich durch Schwund der Tunicae propriae benachbarter Kanälchen bedingt zu sein scheinen. Ferner trifft man

in dieser Niere manchmal besonders reichlich in der Rinde, aber im allgemeinen auch zahlreich in der Marksubstanz eine ungewöhnlich grosse Menge von Oxalatkrystallen, welche in verschiedenen Formen und Gruppirungen die Lumina der durchschnittenen Kanälchen ausfüllen. Endlich sieht man körnigen farblosen Inhalt sowie spärliche hyaline Cylinder in einzelnen Harnkanälchen. Feine Querdurchschnitte durch den Harnleiter der nicht unterbundenen rechten Niere ergeben an der Stelle, wo Blut in demselben gefunden worden war, dass sein Lumen durch Bluterguss völlig verstopft ist. Das Blut ist bereits stellenweise Veränderungen eingegangen. Zwar ist der centrale Theil des den Ureter erfüllenden Blutes noch fast unverändert, von röthlichgelblicher Färbung, derselbe wird aber von einer schmalen gelben Zone umgeben, welche in der Nähe der Ureterwand wegen massenhaft in ihr eingelagerten Pigments immer dunkler wird. Hier sieht man ausser den bereits veränderten Blutkörperchen Rundzellen, die nächst der inneren Wand des Harnleiters besonders zahlreich auftreten. Das Blut liegt der inneren Wand des Harnleiters so innig an, dass es oft unmöglich ist, die Grenze zwischen beiden zu finden, zumal die Wand selbst stellenweise hämorrhagisch infarcirt erscheint.

Erleichtert wird die Differenzirung zwischen Wand des Ureters und dem Blutergusse in sein Lumen stellenweise dadurch, dass in Gruppen zusammenliegende, kleine und kleinste Oxamidconcrementchen von hell- bis dunkelgrüner Färbung und radiärer Streifung die Trennung des Blutes und der inneren Wandung, der sie anliegen, kundgeben. Die letztere selbst erscheint verdünnt, das Epithel des Ureters fehlt fast überall, und seine Struktur ist vielfach durch hämorrhagische Infarcirung verdeckt.

Versuch II.

Kaninchen, dem der linke Ureter unterbunden ist, erhält binnen 8 Tagen 40 g schwach oxalsäurehaltiges Oxamid. Sektion ergab: Linksseitige Hydronephrose in Folge von Ureterunterbindung. Rechtsseitige Hydronephrose in Folge von Verschluss des rechten Ureters durch ein Oxamidconcrement.

Einem weissen weiblichen Kaninchen von 2 kg Gewicht wurde unter aseptischen Cautelen der linke Ureter unterbunden. Die Wunde heilte ohne Eiterung und war nach 14 Tagen vernarbt. Das Befinden des Thieres blieb gut.

An 8 aufeinander folgenden Tagen wurde das Kaninchen kurze Zeit nach Vernarbung der Wunde täglich mit je 5 g reinem Oxamid, welches in Wasser aufgeschwemmt wurde, mittelst der Schlundsonde gefüttert. Das Thier hat also in dieser Zeit 40 g Oxamid bekommen. Am Tage nach der letzten Fütterung mit Oxamid wurde das Thier, nachdem es schon einige Tage sehr decrepide ausgesehen hatte, todt aufgefunden.

Die Sektion ergab in beiden Pleurahöhlen etwa $^1/_2$ Theelöffel einer gelbröthlichen Flüssigkeit und auf der blassrothen Lungenoberfläche einzelne kleine Hämorrhagien. Die linke Niere, die sehr stark vergrössert (5 cm lang, 3 cm dick und 3 cm breit) war, war mit ihrer hinteren Fläche mit der Bauchwand verwachsen. Die Kapsel war zum grössten Theil weissgrau gefärbt, verdickt, stark vaskularisirt. An der Vorderfläche der von der Kapsel bedeckten Niere fanden sich drei etwa linsengrosse, graue, durchscheinende, hervorgewölbte Stellen, die durch schmale Streifen von hellgraurothem Nierenparenchym von einander getrennt sind. Die Niere gibt deutliche Fluktuation. Das linke Nierenbecken und der linke Ureter oberhalb der Unterbindungsstelle sind stark ausgedehnt und prall mit Flüssigkeit gefüllt. Unterhalb der Unterbindungsstelle imponirt der Ureter als ein sehr dünner, weissgrauer Strang. Beim Durchschneiden der linken Niere entleert sich etwa ein Theelöffel einer schwach röthlich gefärbten Flüssigkeit, in der sich mikroskopisch viel rothe Blutkörperchen, hyaline Cylinder und wenige Rundzellen nachweisen liessen. Concremente fanden sich in dem Nierenbecken nicht. Die rechte Niere, deren Oberfläche eine hellgraue Farbe zeigte, war 4 cm lang, 2 cm dick und 3,3 cm breit. Etwa in der Mitte des rechten Ureters hatte sich ein nicht ganz erbsengrosses, grünlichgelbes, warziges Oxamidconcrement eingeklemmt und an dieser Stelle einen Verschluss des Ureters bewirkt. In Folge dessen war die obere Hälfte des Ureters, sowie auch das Nierenbecken durch den stagnirenden Harn ausgedehnt.

Beim Durchschneiden der rechten Niere entleerten sich ca. 2 Theelöffel einer gelben, dickflüssigen, etwas fadenziehenden, leicht trüben Flüssigkeit, in der sich beim Aufbewahren im Eisschrank ein gelbes Sediment bildete, das, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, aus Nadeln von Oxamid, die zu Büscheln und kugelförmigen Aggregaten angeordnet waren, bestand. Ausserdem wurden in dem Sediment zahlreiche hyaline Cylinder, Epithelien des Nierenbeckens und der Harnkanälchen und mässige Mengen von Rundzellen gefunden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Nieren fand sich eine geringe Verfettung in den Epithelien der Harnkanälchen des Markes. In der Blase wurden Concremente vermisst, die Blasenschleimhaut war unverändert.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren ergab folgendes. Die Präparate waren mit Boraxcarmin gefärbt.

a) Niere mit nicht unterbundenem Ureter (rechte Niere).

Sowohl in der Mark- als auch in der Rindensubstanz fanden sich mässige reichliche Ablagerungen von Oxalaten in den Harnkanälchen, ferner herdweise ausgedehnte Anhäufung von Rundzellen zwischen den Harnkanälchen, um die Gefässe und Glomeruli, ferner eine Verdickung des Bindegewebes um einzelne Glomeruluskapseln. In einigen Glomerulis fanden sich einzelne kernlose, d. h. keine tingirten Kerne zeigende Gefässschlingen. In den Kapseln der Glomeruli zeigten sich neben nicht gefärbtem Detritus ungefärbte fädige Massen, zuweilen letztere allein. In den Harnkanälchen, von denen ein grosser Theil stark erweitert war, wurden viel Detritus, gefärbte und nicht gefärbte Kerne und zuweilen hyaline Cylinder beobachtet.

Oxalatablagerungen in mässig reichlicher Menge fanden sich in den Harnkanälchen der Rinde und des Markes in ziemlich gleichmässiger Vertheilung.

b) Niere mit unterbundenem Ureter (linke Niere).

Die Nierenkapsel war verdickt, ein grosser Theil der Harnkanälchen verödet. Es bestanden ausgedehnte interstitielle Ver-

änderungen. Oxalatablagerungen fanden sich sehr spärlich in der Rinde, im Mark waren mit Sicherheit keine nachzuweisen.

Versuch III.

Kaninchen, dem der linke Ureter unterbunden ist, wird in 16 Tagen mit 74 g schwach oxalsäurehaltigem Oxamid gefüttert. Sektionsbefund: Linksseitige Hydronephrose. Im rechten Nierenbecken kleine Oxamidconcremente.

2 kg schweres Kaninchen. Unterbindung des linken Ureters unter antiseptischen Cautelen. Heilung der Wunde innerhalb von 14 Tagen. Das Thier erhält an 16 aufeinander folgenden Tagen im Ganzen 74 g Oxamid, welches schwach oxalsäurehaltig war. Die Tagesdosis schwankte zwischen 3 und 5 g. Dasselbe magerte während der letzten Versuchstage stark ab und starb 17 Tage nach Beginn der Fütterung.

Der während der Fütterung mit Oxamid entleerte Urin enthielt mässige Mengen Eiweiss und im Sediment desselben fanden sich rothe Blutkörperchen neben ausgelaugten, ferner einige Rundzellen und rundliche und sanduhrförmige Krystallformen mit radiärer resp. Längsstreifung, die in Essigsäure unlöslich, dagegen in Salzsäure löslich waren (Calciumoxalat). — Die Sektion ergab eine linksseitige, hochgradige Hydronephrose. Das Parenchym der linken Niere war bis auf 1 cm verschmälert, und das stark erweiterte Nierenbecken mit einer gelblich gefärbten Flüssigkeit gefüllt, in der relativ grosse Krystalle von Calciumoxalat (Briefcouvertform) in mässiger Menge sich nachweisen liessen.

In der rechten Niere fanden sich auf der graurothen Oberfläche eine grosse Menge kleiner, weissgelblicher Pünktchen; besonders dicht waren diese weissgelblichen zum Theil gelblichen Pünktchen an der Grenze von Uebergangs- und Markschicht eingelagert. In der Markschicht zeigten sich dem Verlauf der Harnkanälchen entsprechend gelbe Streifchen. Im rechten Nierenbecken wurde eine Reihe kleiner Oxamidconcremente gefunden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Nieren wurde keine Verfettung gefunden, in der rechten Niere waren die Harnkanälchen mehr oder weniger mit kugelförmigen Aggregaten von Oxamidnadeln und Krystallen von oxalsaurem Kalk (grosse Briefcouvert- und sphärische Krystalle) infarcirt. In der hydronephrotischen linken Niere wurden nur Calciumoxalatkrystalle aber keine Oxamidablagerungen gefunden.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren ergab analoge Verhältnisse, wie in dem vorhergehenden Falle, nur waren die hydronephrotischen Veränderungen der Niere mit unterbundenem Harnleiter in diesem Falle weit hochgradiger, während die Oxalatablagerungen in den Harnkanälchen der Rindensubstanz spärlicher und in denen der Marksubstanz überall nicht erkennbar waren.

Versuch IV.

Kaninchen erhält innerhalb 10 Tagen 30 g chemisch reines Oxamid. Die Sektion ergibt in den Nierenbecken eine Reihe von Oxamidconcrementen.

Ein 1,5 kg schweres Kaninchen wurde während 10 Tagen mit je 3 g chemisch reinem Oxamid gefüttert. Es wurden also im Ganzen 30 g Oxamid verbraucht. Das Oxamid wurde in Wasser aufgeschwemmt mittelst einer Schlundsonde dem Thiere in den Magen gegossen. Das Thier zeigte während des Versuchs keine Krankheitserscheinungen, nahm sogar während desselben 0,25 kg an Körpergewicht zu. Gesteigerter Durst wurde nicht beobachtet, auch die Urinsekretion erschien nicht vermehrt. Der trübe Urin zeigte eine stark alkalische Reaktion. Die Probe mit Salpetersäure, Ferrocyankalium und Essigsäure sowie die Panum'sche Probe ergaben Eiweissgehalt des Harns; auch die Heller'sche Blutprobe ergab ein positives Resultat. Im Urinsediment wurden bei der mikroskopischen Untersuchung neben rothen Blutkörperchen Nadeln und Büschel und kugelförmige Aggregate von Oxamid gefunden. Das Thier wurde durch Verbluten getödtet. — Die Sektion ergab in beiden Nierenbecken kleine (mohnkorngrosse) gelbgrünliche Concre-

mente, deren Steinbildner das Oxamid war. Andere makroskopische Veränderungen wurden nicht gefunden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren fanden sich in der Rinde wie im Mark Kernwucherungen zwischen einzelnen Harnkanälchen und um die Glomeruluskapseln, vornehmlich aber perivasculär, ausserdem an einer Reihe von Glomerulis kernlose Gefässschlingen. Die Kapseln der Glomeruli waren häufig verdickt. Ablagerungen von Oxamid wurden in den Harnkanälchen der Nieren nicht beobachtet.

Versuch V.

Kaninchen erhält innerhalb 21 Tagen 63 g chemisch reines Oxamid. Bei der Sektion finden sich in den Nierenbecken kleine Oxamidconcremente.

Einem 2 kg schweren Kaninchen wurden in der gleichen Weise wie bei dem vorigen Versuche angegeben wurde, während 21 Tagen je 3 g chemisch reines Oxamid einverleibt. Es wurden also im Ganzen 63 g Oxamid verbraucht. Während des Versuches war das Verhalten des Thieres gegen früher in keiner Weise verändert. Im Urin wurde abgesehen von Albuminurie einmal das Auftreten von rothen Blutkörperchen constatirt. Beim Kochen des Harnes mit Fehling'scher Lösung entstand Grünfärbung. Im Sediment liessen sich Nadeln von Oxamid, theilweise zu Büscheln und kugelförmigen Aggregaten angeordnet, nachweisen. Das Thier wurde durch Verbluten getödtet.

Bei der Sektion fanden sich in den Nierenbecken beiderseits kleine, kaum mohnkorngrosse gelbe Oxamidconcremente. Die mikroskopische Untersuchung der frischen Nieren ergab keine Verfettungen der Epithelien der Harnkanälchen; die der in Alkohol gehärteten im wesentlichen dieselben Veränderungen wie im vorigen Falle. Auch hier fanden sich keine Oxamidablagerungen in den Nieren.

Versuch VI.

Kaninchen erhält innerhalb 24 Tagen 24 g sehr stark oxalsäurehaltiges Oxamid. Die Sektion ergab Infarcirung der Nieren mit Kalkoxalat und Nierenbeckenconcrementen, welche aus Oxamid bestehen.

Ein 2 kg schweres Kaninchen erhielt täglich an 24 Tagen eine Aufschwemmung von 1 g unreinem, sehr stark oxalsäurehaltigem Oxamid (von H. Trommsdorff in Erfurt bezogen) in etwa 30 ccm Wasser, welche eine sauere Reaction zeigte, mittelst einer Schlundsonde in den Magen eingegossen. Der fast immer alkalisch reagirende Urin, der während des Versuches in mässiger Menge entleert wurde, enthielt nahezu constant geringe Mengen von Eiweiss und reducirte beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe nicht. In dem Sediment des Urines liessen sich stets mikroskopisch zu Gruppen angeordnete, in Salzsäure und Essigsäure unlösliche, nadelförmige Krystalle und zeitweise theils unveränderte theils ausgelaugte rothe Blutkörperchen nachweisen. Der Urin gab dann auch die Heller'sche Blutprobe.

Bei der Sektion zeigten die Nieren (die übrigen Organe waren nicht verändert) auf dem Durchschnitte an der Grenze von Mark und Rinde eine nicht ganz 0,1 cm breite, weisslich gefärbte Zone, deren Farbe durch die dichte Einlagerung zahlreicher weisser Punkte bewirkt war. Die Rinde und das Mark waren frei von diesen Einlagerungen. In beiden Nierenbecken wurden mehrere höchstens hanfkorngrosse, gelb gefärbte Concremente, die in Salzsäure und Essigsäure unlöslich waren, gefunden und die, wie die mikroskopische Untersuchung eines zerdrückten Concrementes ergab, aus nadelförmigen, nicht immer ganz regelmässig ausgebildeten Krystallen zusammengesetzt waren. Verfettungen von Epithelien der Harnkanälchen wurden in den Nieren nicht beobachtet.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren ergab herdweise Rundzellenanhäufungen um die Harnkanälchen und Gefässe und ebenfalls herdweise eine sehr starke Zunahme des Bindegewebes zwischen den Harnkanälchen, um einzelne Glomeruli und besonders um die Gefässe. In der Rinde fanden

sich stellenweise Gruppen von erweiterten Harnkanälchen, deren Epithel abgeflacht war. Die verschiedenen Abschnitte der Harnkanälchen waren hie und da mit hyalinen, theils glanzlosen, theils stark glänzenden Cylindern ausgefüllt. In der Rinde und im Mark wurden ziemlich gleichmässig vertheilt Ablagerungen von Oxalaten gefunden.

D. Versuche an Ratte und Maus.

Versuch I.

Ratte frisst innerhalb 2 Tagen ca. 4 g chemisch reines Oxamid. Tod. In den Nierenbecken kleine Oxamidconcrementchen.

Eine Ratte bekam an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je ca. 2 g Oxamid. Am 3. Tage wurde die Ratte todt gefunden.

Die Sektion ergab starken Blutgehalt der Leber, der Milz und der Nieren. In beiden Nierenbecken fanden sich kleine gelbe Körnchen, die aus Oxamidnadeln zusammengesetzt erschienen. Zu weiteren Untersuchungen erwies sich das Material an diesen Oxamidkörnchen unzureichend. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab übrigens abgesehen von geringen Glomerulusveränderungen, wie sie bei den der Hundenieren gefunden und oben geschildert wurden, keine pathologischen Befunde.

Versuch II—V.

4 Mäuse. Tod nach dem Fressen kleiner Mengen von chemisch reinem Oxamid, wobei sie zu Grunde gingen. Oxamidinfarkt der Papillen der Nieren in allen vier Fällen.

4 Mäuse wurden mit Oxamid gefüttert. Die Menge, welche nicht abgewogen wurde, war unbedeutend. Am nächsten Tage starben sämmtliche 4 Mäuse.

Die Sektion ergab in allen 4 Fällen an der Papillenspitze der Nieren einen aus mikroskopischen (Oxamid-) Nadeln sich zusammensetzenden Infarkt. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab keine wesentlichen anderweitigen krankhaften Veränderungen derselben.

E. Versuche an Ziegen.

Versuch I.

Ziege erhält innerhalb 180 Tagen 360 g chemisch reines Oxamid. Uebergang von Oxamid in den Harn, aber keine Concrementbildung.

Eine junge Ziege wurde an 180 Tagen mit 360 g Oxamid, und zwar täglich mit 2 g gefüttert, dabei blieb das Thier munter und gesund. Der alkalisch reagirende Urin enthielt stets ein aus nadelförmigen Oxamidkrystallen, die vorzugsweise in Büscheln und in radiärer Anordnung zu kugeligen Aggregaten zusammengelagert waren, bestehendes Sediment, derselbe war aber, so oft untersucht wurde, frei von Eiweiss und reducirte beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe nicht.

Nach Ablauf der Fütterungsperiode wurde das Thier getödtet. In der einen Niere fand sich bei der Sektion eine ca. 2 cm lange Narbe, deren Umgebung pigmentirt war, sonst boten die Nieren keine pathologischen Veränderungen. Weder im Nierenbecken noch in den Harnleitern und in der Blase wurden Concremente gefunden. Verfettung der Epithelien wurden ebensowenig wie Krystallablagerungen in mit Kalilauge behandelten Gefriermikrotomschnitten gefunden.

Die Untersuchung der mit Boraxcarmin gefärbten feinen Durchschnitte von den in Alkohol gehärteten Präparaten ergab Folgendes:

Erhebliche Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes bildet die Hauptveränderung dieser Nieren. Dieselbe tritt fast ausschliesslich auf in Form von unregelmässig begrenzten Herden, und besitzt noch überall zelligen Charakter. Die grössten Herde trifft man dicht unter der Nierenkapsel an, der grossen Mehrzahl nach im Labyrinthe, während im Gebiete der Markstrahlen nur vereinzelt geringe Vermehrung der Bindegewebskerne wahrnehmbar ist. Nach der Marksubstanz zu werden die Herde kleiner und spärlicher. Das Mark selbst weist nur in den unmittelbar an die Rinde grenzenden Partien Bindegewebswucherung auf, im übrigen ist es frei davon. Die Glomeruli, welche im Bereiche des gewucherten Bindegewebes liegen, zeigen sich hin und wieder verkleinert, aber durchweg eine

gute Kernfärbung der Schlingen; im Kapselraum trifft man öfter geringe Mengen eines körnigen, farblosen Inhaltes an. Die Harnkanälchen der Rindensubstanz ausserhalb der Entzündungsherde sind unverändert, die innerhalb der letzteren gelegenen Kanälchen enthalten vielfach hyaline, schwach gelblich gefärbte Cylinder. Oxamidablagerungen lassen sich nirgends finden. Dagegen erblickt man, und zwar nur in den Bindegewebsherden, zahlreiche kleine, hell- bis dunkelbräunlich gefärbte Klümpchen, die jedenfalls als umgewandelte Blutreste anzusehen sind. Die Marksubstanz bietet, abgesehen von der oben erwähnten Veränderung und nur wenigen erweiterten Harnkanälchen nichts abnormes dar.

Versuch II.

Ziege wurde in 39 Tagen mit 158 g Oxamid gefüttert. Ausscheidung von Oxamid mit dem Harn. Keine Steinbildung.

Eine junge Ziege erhielt an 42 Tagen 158 g Oxamid, und zwar an 36 Tagen je 4, an 3 Tagen je 9 und an 3 Tagen je 2 g. In dem alkalischen Urin fand sich stets ein aus Oxamidkrystallen bestehendes, gelb gefärbtes Sediment; einmal gab der Urin mit der Ferrocyankaliumessigsäureprobe eine geringe Opalescenz. Einige Tage vor dem Tode war der Urin jedoch frei von Eiweiss.

Die Sektion des getödteten Thieres ergab ein negatives Resultat.

Versuch III.

Ziege erhielt in 102 Tagen 708 g Oxamid. Oxamidconcremente in beiden Nierenbecken.

Eine junge Ziege frass im Laufe von 102 Tagen 708 g Oxamid, und zwar betrug die kleinste Tagesdosis 2 g, die grösste (an 51 Tagen) 10 g. Eine Ausscheidung des Oxamids mit dem Harn fand statt, denn derselbe enthielt constant ein aus Oxamidkrystallen bestehendes Sediment. Der Urin enthielt zeitweise Spuren von Eiweiss. Das Thier wurde, da es sehr abmagerte, am Ende der Fütterungszeit getödtet.

Die Sektion ergab in beiden Nierenbecken mehrere gelbgrüne Oxamidconcremente mit warziger Oberfläche, von denen das grösste im rechten Nierenbecken gefundene kaum die Grösse einer Linse erreichte. Auf dem Durchschnitte der Nieren zeigten sich in die Marksubstanz einzelne gelbe Pünktchen eingesprengt. Dieselben waren nicht durch Oxamid bedingt, wie ihre Löslichkeit in Essigsäure bewies. Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren von Ziege II und III ergab sehr geringgradige Rundzellenanhäufung zwischen einzelnen Harnkanälchen der Rinde, aber sonst keine wesentliche auf das Oxamid zu beziehende Veränderung der Nieren.

F. Versuche an Pferden [1].

Das Oxamid wurde mit Weizenkleie vermischt den Thieren in die Krippe gegeben und jedesmal sofort aufgenommen. Zuerst wurden nur 10 g resp. 15 g pro dosi gegeben; später wurden bis zu 100 g pro dosi bei Versuchspferd II verabreicht.

Störungen in der Gesundheit sind bei den Thieren nicht bemerkt worden; die täglich zweimal gemessene Temperatur blieb unverändert, ebenso Zahl und Beschaffenheit der Pulse und Athemzüge.

Versuch I.

18jähr. Pferd frisst in 18 Tagen 340 g reines Oxamid. Im rechten Nierenbecken zwei sehr kleine (hanfkorn- und stecknadelkopfgrosse) Oxamidconcremente.

18jähriger Fuchswallach, vollständig gesund. Es wurden innerhalb 18 Tagen 340 g reines Oxamid verfüttert. Am 2., 12. und 16. Tage des Versuchs erhielt das Thier kein Oxamid. — An den ersten Tagen des Versuchs erhielt das Thier 10 g, später 20—30 g Oxamid täglich. Am 19. Tage des Versuchs wurde das Thier getödtet und secirt. Während des Versuches zeigt der alkalisch rea-

[1]) Dieselben wurden in dem hiesigen k. Thier-Arznei-Institute angestellt und von dem Direktor desselben, Herrn Professor Esser, geleitet.

girende Urin ein starkes gelbes Sediment, welches aus sehr zahlreichen sphärischen Calciumcarbonatkrystallen und nadelförmigen Oxamidkrystallen bestand, die theils zu Büscheln, theils zu kugelförmigen Aggregaten und unregelmässig gestalteten Klumpen angeordnet waren. Der Urin war, so oft untersucht wurde, frei von Eiweiss. Bei der Sektion fanden sich in beiden Nierenbecken und den Ureteren eine schleimige, fadenziehende Masse, in der eine grosse Menge von Calciumcarbonat- und Oxamidkrystallen von der oben beschriebenen Form eingebettet war, im rechten Nierenbecken ausserdem zwei rauhe grünlichgelbe Oxamidconcremente, von denen das grösste über hanfkorn-, das kleinere kaum stecknadelkopfgross war. Bei leichtem Druck mit dem Finger zerbröckelte das grössere in eine Menge kleinster Kügelchen. Ebenso wurde in der Blase, die mit Urin mässig gefüllt, und deren Schleimhaut nicht verändert war, ein grünlichgelbes, kaum hanfkorngrosses Oxamidconcrement mit einer kleinwarzigen Oberfläche angetroffen, welches auch bei leichtem Druck schon zerbröckelte.

Versuch II.

15jähr. Pferd frisst binnen 40 Tagen 1480 g reines Oxamid. Keine Steinbildung.

Brauner Wallach, 15 Jahre alt, mit Spat behaftet, sonst vollständig gesund. Das Thier erhielt innerhalb 40 Tagen mit dem Futter 1480 g Oxamid. An 8 Tagen — am 10., 14., 29., 31., 33., 34., 37. und 38. Versuchstage erhielt das Thier kein Oxamid, die anfängliche Dosis betrug bei diesem Thiere an den ersten beiden Versuchstagen je 15 g Oxamid, welche auf 30 g, dann rasch auf 45 g, später auf 50 g und an den letzten beiden Versuchstagen auf je 100 g Oxamid an einem Tage gesteigert wurde. Am 41. Versuchstage wurde das Thier getödtet und secirt.

Der Urin zeigte dieselben Veränderungen wie im Versuch I und war frei von Eiweiss. Die Sektion ergab ein negatives Resultat, in beiden Ureteren fanden sich nur wie bei Versuch I eine Calciumcarbonat- und Oxamidkrystalle enthaltende schleimigen, fadenziehende Masse, aber ebenso wie in der Harnblase keine Concremente.

Die mikroskopische Untersuchung der in Alkohol gehärteten Nieren beider mit Oxamid gefütterten Pferde ergab keinerlei auf das Oxamid zu beziehende Veränderungen dieser Organe.

G. Versuche an Hähnen.

Versuch I, II und III.

Verfütterung von 31 g Oxamid in 10 Tagen, bezw. von $137^1/_2$ g in 25 Tagen und $223^1/_2$ g in 57 Tagen. Negativer Erfolg.

Zwei Hähne erhielten eine Zeitlang Oxamid, welches ihnen mit Brod gegeben wurde und zwar Hahn I 31 g in 10 Tagen, die Tagesdosis schwankte zwischen 1—4 g,

Hahn II $137^1/_2$ g in 25 Tagen. Die Tagesdosis schwankte zwischen $2^1/_2$ und 10 g.

Hahn III 223,5 g in 57 Tagen. Die Tagesdosis betrug im Mittel 4 g.

Der Hahn I collabirte am 10. Tage der Fütterung und wurde getödtet. Bei der Sektion zeigten sich makroskopisch in keinem Organ Veränderungen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Nieren waren die Harnkanälchen an umschriebenen Stellen mit gelben, das Licht doppelt brechenden, gegen $1^0/_0$ige Kalilauge resistenten Körnchen angefüllt. Ausserdem sah man in diesen Nieren kugelförmige, aus nicht dicht aneinander liegenden, radialgestellten farblosen Nadeln bestehende Aggregate, welche jedenfalls den aus Oxamid bestehenden kugelförmigen Aggregaten nicht entsprachen, und welche wir vielmehr für saures harnsaures Natron hielten[1]). — Endlich fanden sich in einzelnen Harnkanälchen Harnsäurekügelchen. In den Epithelien der Harnkanälchen wurden keine Verfettungen gesehen. Auch die Hähne II und III zeigten trotz der grossen bei ihnen verfütterten Mengen von Oxamid keinerlei auffällige Erscheinungen in ihrem Verhalten während des Lebens.

---

1) Dieselben glichen vollkommen den Uratherden aus den Nieren des Hahns nach subcutaner Einverleibung von neutralem chromsauren Kali, welche einer von uns (Ebstein) in seinem Werke über die „Natur und Behandlung der Gicht.“ Wiesbaden 1882. S. 70. Taf. E. Fig. 24 geschildert und abgebildet hat.

Auch war bei der Sektion keine Oxamidausscheidung in den Nieren bei ihnen nachzuweisen, im übrigen zeigten weder die anderen noch die Harnorgane wesentliche krankhafte Veränderungen, nur beim Hahn III war die Nierenoberfläche stellenweise gelblich gegefärbt, und die Epithelien der Harnkanälchen der Rinde waren in geringem Grade verfettet.

2. Abschnitt.

Zusammenstellung der Ergebnisse der im I. Abschnitt dieses Kapitels mitgetheilten Fütterungsversuche.

Fütterungsversuche mit Oxamid bei Hunden. Art der Einverleibung des Oxamids. Zusammenstellung der Versuche a) mit chemisch reinem, b) mit oxalsäurehaltigem Oxamid. Resultat der Versuche. Einfluss der Gesammtmenge und der Einzeldosen des verfütterten reinen Oxamids und der Zeitdauer der Fütterung auf die Concrementbildung. Einfluss des Oxalsäuregehaltes des Oxamids auf die Concrementbildung. Krankheitserscheinungen bei der Fütterung mit Oxamid. Beschaffenheit des Urins. Oxamidsediment in dem Urin. Beschreibung der durch Fütterung erzeugten Concremente. Allgemeine physikalische Eigenschaften derselben. Chemische Untersuchung der Concremente. Untersuchung der Dünnschliffe. Darstellung und Untersuchung des organischen Gerüstes. Kerne der Concremente. Vorkommen der Concremente in den verschiedenen Abschnitten der Harnorgane. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Nieren, der Harnleiter und der Harnblase. Fütterungsversuche mit Oxamid bei Katzen. Versuche bei Kaninchen. Urinbefund und Beschaffenheit der Concremente bei diesen Thieren. Veränderungen der Nieren, Harnleiter und der Blase. Versuche bei der Ratte und den Mäusen. Versuche bei Ziegen und Pferden. Versuche bei Hähnen.

Da die Versuche bei den verschiedenen zu denselben herangezogenen Thierspecies mancherlei Abweichungen zeigten, erscheint es nothwendig, die Ergebnisse der Versuche bei den einzelnen Thierarten gesondert aufzuführen. Wir beginnen mit den Fütterungsversuchen bei Hunden. — Die Einverleibung des Oxamid geschah so, dass dasselbe in abgewogener Menge fast stets dem Futter oder in den seltenen Fällen, wo die Thiere nicht fressen wollten, dem Trinkwasser beigemengt wurde. Im allgemeinen frassen die Hunde das Oxamid gut, nur zwei im Fressen verwöhnte Thiere verschmähten dasselbe absolut, sonst widerstrebten die Hunde höchstens dann, wenn die Futtermenge im Verhältniss zu der Oxamiddose eine zu geringe war. Wegen der durststeigernden Wirkung des Oxamid wurde in solchen Fällen dafür Wasser als geeignetes Vehikel benützt, wobei freilich bei der Schwerlöslichkeit des Oxamid die Masse fortwährend umgerührt werden muss. In nur vereinzelten Fällen und zwar nur dann, wenn sehr grosse Mengen Oxamid den Thieren einverleibt wurden, trat bisweilen Würgen und Erbrechen auf. Schwerere Störungen der Magenverdauung wurden aber bei den Hunden auch in solchen Fällen nicht beobachtet. Ihre Fresslust blieb insbesondere ungestört, dagegen zeigte sich bei allen Versuchshunden, wenn auch nicht in allen in gleich hohem Grade, besonders stark aber, wenn grössere Dosen von Oxamid gefüttert wurden, eine Steigerung des Durstes.

Die Menge des bei den einzelnen Versuchshunden verfütterten Oxamid, desgleichen die Zeit, in der dieselbe verfüttert wurde, war verschieden gross, wie aus nachfolgender Zusammenstellung sich ergibt:

Ein Hund im Gewicht von	erhielt in Tagen	chemisch reines Oxamid		
4 kg	18	105 g	(Kahlbaum)	Hund V
10 „	18	116 „	„	„ III
6,75 „	21	103 „	„	„ VI
6 „	23	148 „	„	„ IV
10,5 „	27	112 „	„	„ I
6,75 „	33	153 „	„	„ II
8,5 „	48	237 „	„	„ VIII

Abgesehen von diesen 7 mit chemisch reinem Oxamid gefütterten Hunden wurde ein Hund mit 84,7 g stark oxalsäurehaltigem Oxamid Trommsdorff) während 22 Tagen — Hund VII — und ein ½ Jahr alter Hund innerhalb 98 Tagen mit 402 g chemisch reinem Oxamid und 60,1 g Oxalsäure gefüttert. In sämmtlichen Versuchen war das Resultat ein positives, indem bei keinem derselben die Concrementbildung vermisst wurde. Es war zunächst bei den 7 Versuchen, bei denen reines Oxamid als Fütterungsmaterial benützt worden war, weder ein auffälliger Einfluss der Gesammtmenge des verfütterten Oxamids, noch der Einzeldosen, noch der verschiedenen Zeit, während welcher die Fütterung andauerte, wenigstens insofern nicht zu bemerken, als auch bei den etwas kleineren Dosen zum Theil auch grössere Concremente sich bildeten. Jedenfalls lässt sich auch aus der Menge des verfütterten Oxamids kein Rückschluss auf die Zahl der sich bildenden Concremente machen. Das stark mit Oxalsäure verunreinigte Trommsdorff'sche Oxamid verhinderte die Concrementbildung nicht, desgleichen nicht die gleichzeitige Fütterung von chemisch reinem Oxamid und Oxalsäure, was wir mit besonderer Rücksicht auf die oben (S. 17 und 18) bereits erwähnten negativen Resultate von Kobert und Küssner bemerken.

Im Gegentheil entsteht die Frage, ob auf die Concrementbildung die dem Oxamid beigemengte Oxalsäure einen begünstigenden Einfluss auszuüben vermag. Wenigstens war Grösse und Zahl der Steine in dem einen Falle (Hund IX) eine erhebliche, indem gleichzeitig reines Oxamid und Oxalsäure, ersteres in grosser, letzteres in kleiner Menge gefüttert worden war. Man dürfte aber als Grund dafür sicher auch anführen, dass in diesem Falle nicht weniger als 402 g Oxamid neben 60,1 g Oxalsäure verfüttert worden waren. Jedenfalls werden weitere Versuche nothwendig sein, um in dieser Richtung eine sichere Entscheidung zu treffen.

A priori wird es jedenfalls als wahrscheinlich erachtet werden müssen, dass unter sonst gleichen Verhältnissen die Menge des Oxamids nicht ohne Einfluss auf die Steinbildung ist, dagegen werden wir später erfahren, dass die gleichzeitige Fütterung von Oxamid und Oxalsäure für die chemische Constitution der sich bildenden Harnsteine nicht bedeutungslos ist, indem es uns thatsächlich, freilich

nur in einem Falle (Hund VII), gelungen ist, dabei Concremente zu erzeugen, deren Steinbildner Oxamid und Oxalsäure waren.

Abgesehen von der bereits erwähnten Steigerung des Durstes unserer Versuchshunde, dem eine gesteigerte Urinmenge entsprach, waren mit Ausnahme der von den Veränderungen der Harnorgane bedingten weder auffälligere Störungen anderer Organe, noch des Allgemeinbefindens, welche auf das Oxamid selbst bezogen werden konnten, zu verzeichnen. — Betreffs der gesteigerten Wasseraufnahme bezw. -Ausscheidung sei hier nur ein Fall als Beleg angeführt: Bei einem 10 Kilo schweren Hunde betrug die Wasseraufnahme in 24 Stunden, abgesehen von dem mit dem Futter genossenen, 1750 ccm, wobei 2050 ccm Harn gesammelt wurden. Was nun die durch die krankhaften von der Oxamidfütterung abhängigen Veränderungen der Niere und der Harnwege bedingten Symptome während des Lebens anlangt, so bestanden in einzelnen Fällen Zeichen, welche als Kolikschmerzen und Dysurie gedeutet werden mussten. In einem Fall (Hund IX) wurde dem offenbar grosse Beschwerden duldenden Thiere durch den Katheterismus der als sehr stark ausgedehnt erkannten Harnblase Erleichterung geschafft. In einem Falle (Hund VIII), welcher während der Zeit, wo er mit Oxamid gefüttert wurde, gesunde Junge geworfen und diese gesäugt hatte, stellten sich späterhin schwere Symptome ein, welche sehr schnell zum Tode führten. Es trat nämlich ganz plötzlich eine Parese der hinteren und Tremor der vorderen Extremitäten auf. Nach Verlauf einer Viertelstunde war das Thier todt. Es ergab sich bei der Sektion beiderseits Hydronephrose und Verlegung beider Harnleiter durch Concremente.

Abgesehen aber von solchen vereinzelten Fällen, wo in Folge der Concrementbildung schwere funktionelle Störungen in den Harnorganen auftraten, wurde von den Hunden die Steinbildung selbst ohne auffällige Störung des Allgemeinbefindens ertragen, und es würde die Oxamidfütterung in solchen Fällen vollkommen symptomlos verlaufen sein, wenn nicht die Beschaffenheit des Urins darüber Aufschluss gegeben hätte. Derselbe zeigte entsprechend der vermehrten Menge, in der er entleert wurde, ein niedriges specifisches Gewicht,

reagirte meist alkalisch, und es liess sich in ihm häufig bei der Probe mit Essigsäure und gelbem Blutlaugensalz oder der Panum'schen oder der Salpetersäure-Probe Eiweiss in geringer Menge nachweisen. Indess konnte darauf ohne Weiteres kein Gewicht gelegt werden, weil ein solcher Befund häufig bei Hunden ohne jede nachweisbare Ursache angetroffen wird. In einer Reihe von Fällen trat aber eine solche Albuminurie erst im Verlaufe des Versuchs, bisweilen auch nur vorübergehend auf, während sie bei Beginn des Versuches fehlte. Die gesteigerte Wasseraufnahme bez. -ausscheidung legte den Gedanken nahe, ob etwa Glycosurie im Gefolge der Oxamidfütterung auftrete. Wohl trat beim Kochen des Harnes mit Fehling'scher Lösung eine geringe Aenderung der Farbe auf, dagegen wurde nie eine Kupferoxydulausscheidung beobachtet. Auch bei dem mit unreinem Oxamid gefütterten Hunde VII sowie bei dem gleichzeitig mit Oxamid und Oxalsäure gefütterten Hunde IX wurden stärker reducirende Eigenschaften des Harnes nicht beobachtet. Aceton und Acetessigsäure konnten in keinem der von uns darauf untersuchten Harne nachgewiesen werden. Dagegen enthielt der Urin der mit Oxamid gefütterten Hunde stets ein mehr oder weniger reichliches Sediment von gelber Farbe. In dem pulverförmigen Sedimente fanden sich zuweilen auch etwas grössere, bis mohnkorngrosse Massen, welche sich erst bei etwas stärkerem Drucke zerkleinern liessen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Sediments fanden sich ausser Epithelien und vereinzelten Rundzellen keine anderweitigen morphotischen organisirten Elemente, insbesondere wurden auch keine Cylinder in dem Harn gefunden, wenngleich solche (s. u.) in den Nieren beobachtet wurden. Dagegen zeigten sich in dem Harnsediment in sehr grosser Zahl krystallinische Bildungen, und zwar Nadeln, welche theils zu Büscheln und Garben vereinigt waren, theils kugelförmige Aggregate mit radiär angeordneten Nadeln darstellten. Die letzteren erschienen im durchfallenden Lichte theils durchweg oder nur im Centrum schwarz gefärbt, im letzteren Falle zeigten sie in der Peripherie eine gelbliche Zone. Die büschel- oder garbenförmig angeordneten nadelförmigen Krystalle erschienen im durchfallenden Lichte theils farblos, theils hellgelblich gefärbt.

Diese krystallinischen Bildungen brachen das Licht doppelt, sie waren unlöslich in Essigsäure, Salzsäure und Kalilauge, dagegen

löst sich das Sediment in kochendem Wasser, wobei besonders, wenn etwas grössere Mengen des Sediments gekocht wurden, kleine Flöckchen zurückblieben. Um eine Einsicht in die chemische Constitution dieses Sediments zu bekommen, wurde dasselbe zunächst durch Decantiren von den gröberen Verunreinigungen befreit und durch Umkrystallisiren mit viel kochendem Wasser gereinigt. Die von Dr. Oelkers vorgenommene elementaranalytische Untersuchung ergab für diese Substanz, deren Stickstoffgehalt durch die Berlinerblaureaktion festgestellt wurde, folgendes:

Gefunden	Berechnet für $\begin{array}{l} CO\ (NH_2) \\ \vert \\ CO\ (NH_2) \end{array}$
C = 27,53%	C = 27,27%
H = 4,92%	H = 4,55%
N = 31,91%	N = 31,80%.

wodurch der Nachweis, dass diese Substanz Oxamid war, geliefert wurde.

In denjenigen Fällen nun, wo entweder mit Oxalsäure stark verunreinigtes Oxamid (Hund VII), oder chemisch reines Oxamid und Oxalsäure (Hund IX) gefüttert wurden, liess sich Beides im Harn nachweisen, und zwar die Oxalsäure theils frei, theils an Kalk gebunden. In dem schwach sauer reagirenden Harn von Hund VII fanden sich zuerst neben dem Oxamid in den beschriebenen krystallinischen Formen zahlreiche sehr kleine Oxalatkrystalle in Briefcouvertform. Ausserdem wurden in dem Harn viele rothe, zum Theil ausgelaugte Blutkörperchen, vereinzelte Rundzellen und Plattenepithelien gesehen, später wurden aber weder die letztgenannten organisirten Bestandtheile noch Oxalatabscheidungen in dem Urin dieses Hundes beobachtet. Auch bei dem Hund IX fanden sich neben reichlichen krystallinischen Oxamidabscheidungen Krystalle von oxalsaurem Kalk (Briefcouvertform) in mässiger Menge. Wurde das Sediment abfiltrirt und zu dem stark sauer reagirenden Harn Chlorcalciumlösung hinzugesetzt, so entstand ein weisser Niederschlag, welcher nach der chemischen Analyse aus oxalsaurem Kalk bestand, ein Beweis, dass der Urin freie Oxalsäure enthielt.

Die Untersuchung der Excremente ergab, dass eine grosse Menge von Oxamid durch den Darm mit den Fäcalmassen ent-

leert wurde. Oxamidkrystalle, wie im Urin, liessen sich hier aber nicht auffinden.

Wie die Versuchsprotokolle ergeben haben, sind die sämmtlichen Hunde, mit Ausnahme von Hund VII und IX, welche in Folge des durch das Oxamid veranlassten Krankheitsprozesses gestorben waren, getödtet worden, weil uns daran lag, die Veränderungen nach verschiedener Versuchsdauer untersuchen zu können. — Bevor wir zu der Schilderung der Veränderungen übergehen, welche die Harnorgane unserer Versuchshunde zeigten — denn nur in diesen wurden krankhafte Prozesse nachgewiesen — wollen wir eine übersichtliche Darstellung über die durch die Fütterung bewirkten Concremente geben. Die zahlreichsten und grössten Concremente wurden selbstredend erst bei der Sektion gefunden, denn während des Lebens wurden nur einzelne Concremente entleert, die der Enge der Harnwege entsprechend, welche sie passiren mussten, nur geringe Grösse hatten. Die drei Hündinnen mit ihren kürzeren und weiteren Harnröhren, welche bei unseren Versuchen verwandt wurden, entleerten während des Lebens, obgleich wir bei der Sektion in den Harnwegen eine Menge kleiner Concremente fanden, solche während des Lebens nicht.

Weder aus der Oxamidausscheidung mit dem Harn, noch auch aus der Menge des mit dem Urin ausgeschiedenen Oxamids, bezw. der Oxamidsedimente, lässt sich — und wir werden später noch darauf zurückkommen — bei manchen Thierspezies nicht einmal ein Rückschluss darauf machen, dass in ihren Harnorganen eine Concrementbildung stattgefunden hat. Bei unseren Versuchen an Hunden konnte man daraus jedenfalls nichts auf die Grösse und Zahl der Harnsteine schliessen, welche bei der Sektion gefunden wurden. Der Abgang von wirklichen Oxamidconcrementen mit dem Harne ist hier das einzige Zeichen, welches beweist, dass solche Steine gebildet worden sind.

Die Grösse der von uns gefundenen Oxamidconcremente schwankte in ziemlich weiten Grenzen. Die grössten Steine wurden in dem Nierenbecken gefunden, von sandkorn- bis mohnkorngrösse aufwärts bis zu Concrementen von 2,0 cm Länge, 1,1 cm Breite und 0,4 cm Dicke (Hund IX). In einem anderen Falle be-

trug die Länge eines solchen Concrements 1,7 cm, die grösste Breite 1 cm und die Dicke 0,6 cm. Das letzterwähnte Concrement, welches bei Hund II gefunden wurde, wog lufttrocken 0,5628 g. Bei Hund III wurde in jedem Nierenbecken je ein Concrement, von denen das rechtsseitig gelegene 0,574 g, das linksseitige 0,573 g wog und welche beide 2 cm lang und 0,7 cm breit und dick waren, gefunden. Solitäre Steine wurden niemals beobachtet, die Zahl der Steine erreichte in einzelnen Fällen eine erhebliche Höhe. Abgesehen von einer grösseren Zahl kleiner Concremente wurde mehrfach in demselben Nierenbecken eine Reihe grösserer Steine gefunden. Auch die Harnleiter fanden sich mehrfach vollgefüllt mit Steinen, desgleichen waren daneben nicht selten auch Blasensteine vorhanden.

Was die Form unserer Harnsteine anlangt, so wurden niemals kuglige gefunden. Dieselben passten sich zum Theil den Hohlräumen, in denen sie sich entwickelt hatten, an. So fanden wir bei Hund II je ein Concrement in beiden Nierenbecken, welches neben kleinen nahezu hanfkorngrossen Steinchen, das Nierenbecken vollkommen ausfüllend, einen vollständigen Abguss desselben bildete, und auch die Marksubstanz der Nieren etwas abgeplattet hatte. Bei Hund IX fanden sich in der Blase 3 grössere walzenförmige Steine, von denen der längste 1,3 cm lang und 0,4 cm dick war. Bei ihnen konnte man wohl daran denken, ob sie nicht ihre eigenthümliche Form den Harnleitern verdankten. Bei den meisten Steinen aber war die Form unabhängig von dem Orte, wo sie gefunden wurden. Wir fanden Steine von den verschiedensten Formen, rundliche, ovale, mehr oder weniger plattgedrückte, mehr oder weniger unregelmässige. Die Oberfläche der Steine war theils glatt, theils rauh. Auch die glatten Steine sind nicht vollständig eben, sondern wenigstens stellenweise leicht buckelig vorgetrieben, am entwickeltsten sehen wir das an den Steinen, welche in ihrer Oberfläche fast vollständig einer Himbeere ähneln. Den Typus der rauhen vertreten die kleinwarzigen, welche bei der Betastung das Gefühl geben, als wären sie mit spitzen Sandkörnchen dicht besetzt.

Die Farbe unserer Concremente war gelb, mehr oder weniger intensiv gelb, schwefelgelb bis strohgelb, zumeist mit einem Stich ins Grünliche oder Graue, nicht selten waren sie geradezu grünlich-

gelb, während, wie wir oben sahen, das Oxamid eine weisse Farbe hatte. Ihre Härte war eine erhebliche (Härte 2). Das specifische Gewicht derselben betrug bei einem Stein 1,55, bei einem anderen 1,49.

Nach Ermittelung dieser allgemeinen physikalischen Eigenschaften der nach Oxamidfütterung bei unseren Versuchshunden sich entwickelnden Harnsteine, wie sich aus der Besichtigung und Untersuchung derselben im ganzen ergibt, bleibt die chemische und physikalische Untersuchung, wie sie sich aus der Betrachtung der Sägefläche bezw. aus der Untersuchung der Dünnschliffe dieser Harnsteine ableiten lässt, und endlich die Untersuchung, ob dieselben auch ein aus einer eiweissartigen Substanz bestehendes Gerüst besitzen, bezw. wie dasselbe beschaffen ist zu erledigen.

Was zunächst die chemische Untersuchung unserer Concremente anlangt, so wurde dieselbe von Dr. Oelkers ausgeführt. Das Ergebniss der beiden Analysen ist Folgendes:

Das Gewicht des betreffenden Nierensteins (Hund III) betrug 0,573 g. Nachdem ein Dünnschliff von demselben angefertigt worden war, wog der Rest noch 0,4388 g. — 0,1494 g hinterliessen auf dem Platinblech geglüht 0,0005 g Rückstand = 0,335 %. — 99,665 % des untersuchten Steines bestanden also aus organischer Substanz, welche sich beim Erhitzen zum grössten Theile verflüchtigte und sich im Innern eines über das Platinblech gestellten Trichters als rein weisser Beschlag absetzte, dessen Menge jedoch zur weiteren Untersuchung nicht genügte. Der bräunlich gefärbte Glührückstand reagirte stark alkalisch, in verdünnter Salzsäure löste er sich fast vollständig auf, es hinterblieben nur einige braune Pünktchen in der Lösung.

Die salzsaure Lösung zeigte keine charakteristische Flammenfärbung, mit Ammoniak entstand ein amorpher flockiger Niederschlag, welcher nur zum Theil in Essigsäure löslich schien.

Ein Theil eines anderen äusserlich grüngelb gefärbten Steins — 0,164 g — wurde im Mörser zu einem feinen Pulver verrieben. Dasselbe war von hellgelber Farbe, da seine Menge zu einer Reinigung durch etwaiges Umkrystallisiren nicht ausreichte, wurde es, wie es vorlag, zu einer Stickstoffbestimmung verwandt, nachdem die Anwesenheit von Stickstoff durch die Berlinerblaureaktion nachgewiesen war:

0,1522 g Substanz = 41,6 ccm N bei 16,5° und 744 mm = 31,12 %.

Gefunden:	Berechnet für $CO(NH_2)$–$CO(NH_2)$
N = 31,12 %	N = 31,82 %

Diese Analyse bestätigte die Voraussetzung, dass der untersuchte Stein aus Oxamid bestand, dem geringe Spuren anorganischer Substanz beigemengt waren, deren Natur nicht ermittelt werden konnte, weil die Menge zu gering erschien.

Betreffs der chemischen Zusammensetzung der Steine, welche nach Fütterung von stark oxalsäurehaltigem Oxamid (Trommsdorff) — Hund VII — bezw. nach Fütterung von reinem Oxamid und Oxalsäure — Hund IX — entstanden waren, lehrte die Untersuchung Folgendes:

Die Concremente aus dem Nierenbecken und der Blase bestanden zum grössten Theile, aber nicht vollständig aus Oxamid; denn wurden dieselben eine Zeit lang in eine verdünnte Salzsäure gelegt, so zeigte sich, dass in den peripherischen Partien der Steinbildner aufgelöst wurde und das organische (aus einer Eiweisssubstanz) bestehende Gerüst an diesen Stellen sichtbar wurde, der grösste Theil des eine grünlichgelbe Farbe zeigenden Concrementes blieb jedoch auch bei längerer Einwirkung der Salzsäure unverändert. In der Salzsäure, in welcher die Concremente gelegen hatten, liess sich sowohl Oxalsäure als auch Kalk nachweisen, so dass demnach diese Concremente bei der Unlöslichkeit des Oxamids in Salzsäure wohl, abgesehen von dem Oxamid, auch oxalsauren Kalk enthalten dürften. Dagegen war, wie die oben (S. 45) mitgetheilte Untersuchung ergab, in den Blasensteinen des Hundes IX kein oxalsaurer Kalk nachzuweisen, indem dieselben in Salzsäure unverändert blieben und in der Salzsäure auch keine Oxalsäure nachzuweisen war.

Was nun die Untersuchung von Dünnschliffen unserer Harnsteine anlangt, so wurden dieselben in der Anstalt von Voigt und Hochgesang in Göttingen in erwünschter Weise hergestellt. Wir verfügen über 14 solcher Dünnschliffe, deren Untersuchung der nachfolgenden Beschreibung zu Grunde gelegt sind. Der Leser

findet auf Taf. IV Fig. 7 und 8, auf Taf. V Fig. 10 und auf Taf. VI Fig. 12 Lichtdrucke von solchen Dünnschliffen, welche ein naturgetreues Abbild derselben sowohl bei schwacher als auch bei starker Vergrösserung geben und besser als eine weitläufige Beschreibung die hier vorliegenden Verhältnisse illustriren, indem sie den Aufbau der Concremente in vollkommen zuverlässiger Weise erkennen lassen. Die dickeren Dünnschliffe zeigen die Farbe der Oberfläche der Steine, während die feinen Dünnschliffe eine weiss- oder graugelbliche Farbe zeigen. Es soll also nur eine allgemeine kurze Skizze gegeben werden, in welcher das Allgemeine über den Aufbau dieser Concremente, wie er sich an Dünnschliffen dem Beobachter darstellt, zum Ausdruck kommt. Wir sehen, dass es sich hierbei zunächst um eine Reihe kreisförmiger Figuren handelt. Weit häufiger aber als vollständige sehen wir unvollständige Kreise, Kreissegmente, welche eine recht verschiedene Ausdehnung haben, indem man von ihnen bald auch die centralen, bald, und zwar sehr häufig, nur die peripherischen Partien zu Gesicht bekommt und hier auch theils grössere, theils auch kleinere Segmente. Hierdurch macht das Bild zuvörderst einen complicirten, ja wirren Eindruck. Man sieht dann ferner, dass an einzelnen Stellen die kleineren Kreise bezw. Kreissegmente von grösseren umschlossen werden. An einzelnen Concrementen findet man dann wohl auch, dass die ganz oberflächlichen oder nahe der Oberfläche gelegenen Schichten derselben von einer dickeren oder dünneren, den ganzen oder einen grossen Theil des Steines continuirlich umgebenden Masse gebildet werden, während an anderen Steinen die zuerst beschriebenen kreis- bezw. kreissegmentförmigen Formationen bis an die Peripherie heranreichen. Da man nun auf Dünnschliffen, welche in den verschiedensten Richtungen aus unseren Concrementen entnommen worden waren, lediglich Kreise oder Kreissegmente in der beschriebenen Anordnung zu sehen bekommt, wenn man von den Fällen absieht, wo in grösserer oder geringerer Ausdehnung die peripherischen Schichten sich der Form des Concrementes völlig angossen, so ist anzunehmen, dass diese Concremente sich im Wesentlichen aus runden Körpern, welche Kugeln oder Abschnitte einer Kugel darstellen, zusammensetzen. Hieraus erklärt sich die oben geschilderte Form unserer Concremente. Die in der beschriebenen Weise ineinander geschobenen Kugeln oder Kugelsegmente könnte man nach

ihrer Grösse in verschiedene Ordnungen eintheilen, in Körner erster, zweiter, dritter ja vierter Ordnung u. s. w. Die grösseren Körner schachteln die kleineren ein, und natürlich wird es von der Gruppirung und Anordnung derselben abhängen, ob der warzige Bau derselben mehr oder weniger in den Vordergrund tritt, oder ob die Steine mehr oder weniger eine glatte Oberfläche haben. Letzteres wird, ohne dass eine Abschleifung der Concremente gegeneinander stattzufinden braucht, der Fall sein, wenn die peripherischen Schichten des Concrementes den ganzen oder einen grösseren oder geringeren Theil des Steines continuirlich umziehen. Alle diese Schichten und Körner, gleichviel ob sie gross oder klein sind, haben einen typischen Aufbau, welcher an den Dünnschliffen in klarster Weise zum Ausdrucke kommt. Sie zeigen nämlich einen concentrisch schaligen und radialfaserigen Aufbau. Die einzelnen sehr dicht stehenden und scharf markirten concentrischen Schichten zeigen, besonders ihrer grösseren oder geringeren Dicke entsprechend, eine verschiedene hellere oder dunklere Färbung, indem schmälere oder breitere, mehr oder weniger dunkle gelbliche Streifen und Zonen zwischen hellen, fast farblosen liegen. Die Untersuchung der hinreichend feinen Dünnschliffe im polarisirten Lichte ergab an den geschilderten kreisförmigen Figuren das schwarze Kreuz der Sphärolithe. — Gehen wir nun zu der Besprechung des aus einer Eiweisssubstanz bestehenden „organischen“ oder „animalischen“ Gerüstes unserer Concremente über, so hat zunächst seine Isolirung und ferner die Darstellung von mikroskopischen Präparaten desselben gewisse Schwierigkeiten. Dieselben lagen darin, dass das Oxamid in Alkalien und Säuren unlöslich und nur in heissem Wasser leicht löslich ist. Die Steine mussten also in heissem Wasser digerirt werden, um auf diese Weise den Zweck zu erreichen, das Oxamid aus den Concrementen zu entfernen. Es blieb danach eine weiche, zarte Substanz zurück, welche in Grösse und Form vollkommen dem betreffenden Concremente entsprach. Diese weiche Substanz gab beim Erwärmen mit Millon's Reagens eine rothe Färbung, löste sich beim Digeriren mit künstlichem Magensaft und gab die Biuretreaktion, musste also somit den Eiweisskörpern zugezählt werden. Diese Substanz wurde nach ganz derselben Methode untersucht, welche einer von uns (Ebstein) für die Untersuchung des organischen Gerüstes der bei

Menschen und Thieren unter pathologischen Verhältnissen vorkommenden Harnsteine empfohlen und vielfach benutzt hat[1]). Auf diese Weise war es möglich, feine Durchschnitte durch das Eiweissgerüst dieser Harnconcremente darzustellen, und der Leser kann sich ebenfalls an 2 Lichtdrücken (Taf. V Fig. 9 und Taf. VI Fig. 11) mühelos eine Vorstellung von dem Aufbau dieses Gerüstes machen. Der Leser wird beim Vergleich der Abbildungen der entsprechenden Dünnschliffe und Durchschnitte durch das organische, aus einer Eiweisssubstanz bestehende Gerüst sich davon überzeugen, dass die Struktur beider die gleiche ist, indessen lässt sich an letzteren zwischen gekreuzten Nicols eine Wirkung auf das polarisirte Licht nicht wahrnehmen, wofern es gelungen ist, durch die oben angegebene Manipulation das Oxamid vollständig zu lösen. Dieses Gerüst lässt sich mit Bismarckbraun, Boraxcarmin u. s. w. leicht tingiren, jedenfalls weit leichter als die in den Harnorganen unserer Versuchsthiere liegenden protoplasmatischen, zum Theil noch oxamidfreien Massen, auf deren Beschreibung wir bald zurückkommen werden. Es hat dies wohl zum Theil in der Präparationsmethode, insbesondere darin seinen Grund, dass nach Lösung des Oxamids das Eindringen der Farbstoffe erleichert wird. Die concentrische Schichtung lässt sich an diesem Gerüst ausserordentlich scharf und deutlich erkennen, es fehlt aber die radialfaserige Streifung, insofern sich nur an einzelnen Partien an den Stellen, wo die krystallinischen Fasern vor ihrer Lösung gelegen haben, eine zarte radiale Streifung erkennen lässt. Es lässt sich nach diesem Befunde mit Sicherheit aussagen, dass die radiale Faserung durch das Oxamid bedingt wird, während die concentrisch geschichteten Massen aus dem, aus einer eiweissartigen Substanz bestehenden Gerüst, sich zusammensetzen. — Es bleibt noch ein Wort über die Kerne unserer Steine zu sagen. Die Oxamidsteine gehören, wie aus der vorstehenden Beschreibung, aus den sie erläuternden Abbildungen deutlich hervorgeht, in morphologischer Beziehung zu den zusammengesetzten Steinen, indem dieselben nicht einen, sondern mehrfache Kerne haben. An den Stellen nämlich, wo das Centrum der oben beschriebenen Kreise auf den Dünnschliffen sichtbar ist, kann man diese Kerne sehen, um welche sich die concentrisch

[1]) Ebstein, Harnsteine S. 47.

schalige, radialfaserige Schichtung aufbaut. Dieselben stellen sich als einzelne oder gruppenweise, oft nicht in geringer Menge zusammenliegende, in letzterem Falle sich wohl auch gegenseitig abplattende, auf dem Dünnschliffe als kreisförmige Figuren erscheinende, rundliche Massen ohne concentrische oder radialfaserige Schichtung dar. Aehnliche solche rundliche Massen sieht man wohl da, wo zwischen einzelnen der aneinanderliegenden geschichteten Kreise und Kreissegmente kleinere oder etwas grössere Zwischenräume übrig bleiben. Die weitere Untersuchung betreffs des Eiweissgerüstes dieser Steinkerne und der übrigen, ebenerwähnten rundlichen Massen mit Hilfe der angegebenen Methode ergibt, dass dieselben ebenfalls ein solches Gerüst haben.

Die oben geschilderten Oxamidsteine bezw. Oxalatoxamidsteine fanden sich sowohl in dem Nierenbecken, in den Harnleitern und in der Harnblase. In den bilateral vorhandenen Theilen der Harnwege, besonders in dem Nierenbecken, fanden sich die Concremente in ziemlich gleicher Weise entwickelt, während sie in der Harnblase in einzelnen Fällen ganz fehlten. Die Concremente in den Harnleitern und in der Harnblase standen denen in den Nierenbecken befindlichen auch an Grösse erheblich nach. Im Nierenparenchym selbst haben wir niemals grössere Concremente beobachtet, obgleich Ablagerungen von Oxamid in der Nierensubstanz schon makroskopisch für den Beobachter deutlich waren, aber zu ihrer deutlichen Erkenntniss immer die mikroskopische Untersuchung erheischten. Die Nieren hatten schon bei makroskopischer Betrachtung eine Reihe von Veränderungen erlitten, welche auf das Oxamid zurückgeführt werden mussten, denen sich solche anschlossen, welche nur bei der mikroskopischen Untersuchung erkannt wurden. Die letztere wurde theils an Mikrotomschnitten durch das frische Organ mittelst der Gefriermethode, theils durch die gekochten oder in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol oder in letzterem allein erhärteten Nieren gemacht. Die Schnitte wurden in Borax- oder Lithioncarmin, zum Theil auch in Bismarckbraun oder anderen Anilinfarben gefärbt. In ähnlicher Weise wurden die zur Untersuchung benutzten Nierenbecken, Harnleiter und Harnblasen behandelt.

Was nun zuvörderst die makroskopisch sichtbaren Ver-

änderungen der Nieren betrifft, so waren dieselben zum Theil nicht unerheblich vergrössert, was regelmässig auf die Rechnung des hydronephrotischen Nierenbeckens zu setzen war. Die Hydronephrose wurde fast regelmässig durch Verstopfung der Harnleiter mit Steinen bedingt. An den hydronephrotischen Nieren sowohl wie auch an einzelnen nicht hydronephrotischen Nieren fielen nach Entfernung der Nierenkapsel an der Nierenoberfläche leicht bucklige Prominenzen auf, welche wir, was hier vorweg bemerkt sein mag, im wesentlichen durch Stauungen in den Harnkanälchen der betreffenden Nierenabschnitte, welche besonders durch Verstopfung der Harnkanälchen mit Oxamid bedingt werden, erklären.

Auf der Schnittfläche der Nieren, und wir wollen zunächst von den nicht hydronephrotischen reden, imponiren zunächst zwei Dinge, erstens die Verfettungsprozesse und die krystallinischen Abscheidungen in den Nieren. Was die Verfettungsprozesse anlangt, so waren die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen beim Hunde und bei der Katze constant mit zahlreicheren grösseren Fetttröpfchen infiltrirt, welche Heidenhain[1]) beim Hunde innerhalb der Stäbchen fand. Wofern dies zutreffend ist, wären also als Effekte des Oxamids höchstens die in anderen Theilen der Harnkanälchen, worüber die Versuchsprotokolle Aufschluss geben, constatirten Verfettungsprozesse anzusehen. Dass aber das Oxamid ausser dieser parenchymatösen degenerativen Veränderungen auch noch in anderer Weise die Nierenepithelien sowie auch das interstitielle Gewebe und den Gefässapparat schädigt, ist leicht zu sehen. Wir finden nämlich sowohl in der Rinden- wie auch in der Marksubstanz theils herdweise auftretende, mehr oder weniger reichliche Rundzellenanhäufungen sowohl in der Umgebung der Harnkanälchen, wie auch der Gefässe, theils aber schon strangförmiges oder faseriges, mehr oder weniger Kerne aufweisendes Bindegewebe. Die Kapseln der Glomeruli sind öfter verdickt, im Innern der Kapsel findet sich häufig Detritus in mehr oder weniger reichlicher Menge, die Harnkanälchen sind gleichfalls nicht selten theils mit zum Theil farb-

---

[1]) Heidenhain, R. Pflüger's Archiv 10. Sonder-Abdr. S. 7. (Frerichs schätzt das Fett in den normalen Nieren der Katze auf 32,50, in den eines Hundes auf 27,20 %. Bright'sche Nierenkrankheit. Braunschweig 1851. S. 43).

losem und auch nicht tingirbarem, theils mit gelblich oder bräunlich gefärbtem Detritus ausgefüllt, und einzelne Glomerulusschlingen erscheinen nackt und ihres Epithels beraubt. Gelegentlich wurden auch in den Harnkanälchen der Rinde, weit öfter in denen der Marksubstanz hyaline Cylinder gefunden. Was die Oxamidausscheidungen in den Nieren anlangt, so imponiren dieselben, wie bemerkt, schon bei Besichtigung der Schnittfläche der Niere als gelbliche Punkte oder Streifen, welche theils in der Marksubstanz, theils in der Grenzschicht, aber überhaupt nur sehr vereinzelt in der Rindensubstanz liegen. Es soll hier gleich bemerkt werden, dass in den hydronephrotischen Nieren weit mehr Oxamidablagerungen gefunden wurden, wenigstens gegenüber den oft überaus spärlichen Oxamidablagerungen in den nicht hydronephrotischen Nieren, von denen man eine Reihe von Präparaten durchmustern kann, ohne Oxamidablagerungen zu finden. In einzelnen Nieren fanden wir überhaupt keine. Ueber die Beschaffenheit der renalen Oxamidablagerungen selbst wollen wir im Zusammenhange sprechen, wenn wir die in den Harnleitern und gelegentlich in der Blase auftretenden besprechen.

Bei dem Hunde VII, welcher mit unreinem Oxamid gefüttert worden war, sahen wir zahllose, weissgelbliche Pünktchen, die zum Theil unmittelbar unter der Oberfläche der Nieren lagen, zum Theil auch aus dem tiefer gelegenen Parenchym durchschimmerten. Auf dem Durchschnitte durch diese Nieren fanden sich diese weissgelblichen Pünktchen sowohl in die Rinden- wie in die Marksubstanz reichlich eingelagert und waren an der Grenze von der Marksubstanz in der Uebergangsschicht besonders zahlreich und dicht angeordnet, so dass diese 0,1 cm breite Zone schon bei oberflächlicher Betrachtung durch ihre weisse Farbe auffiel. Dagegen zeigten sich bei Besichtigung der Schnittfläche der Nieren des Hundes IX, welcher innerhalb 107 Tagen ausser 402 g Oxamid 60,1 g reiner Oxalsäure, letztere in Tagesdosen von zuerst 0,3 g, dann von 0,6 g gefressen hatte, keine Oxalatabscheidungen weder in der Niere selbst noch in der Hydronephrosenflüssigkeit, in welcher sich lediglich Oxamidkrystalle, rothe Blutkörperchen, Rund- und Epithelzellen fanden. Die gleichen Formelemente wurden in der Hydronephrosenflüssigkeit von Hund IV constatirt, welcher keine Oxalsäure bekommen hatte. Die Oxalatabscheidungen in den

Harnkanälchen von Hund VII bestanden nur zum kleinen Theil in relativ grossen Briefcouvertkrystallen, sondern hauptsächlich in anderen Krystallformen, über welche im Wesentlichen Folgendes bemerkt werden mag:

Im polarisirten Lichte zwischen gekreuzten Nicols erscheinen diese Krystalle mit lebhaften Interferenzfarben; sie sind daher doppelt brechend. Man unterscheidet homogene Krystalle und kugelförmige Aggregate. Die ersteren zeigen rechteckige Umgrenzung mit abgerundeten Ecken, die letzteren unterscheiden sich dadurch von echten Sphärolithen, dass sie nicht das schwarze Interferenzkreuz darbieten, obwohl sie auch deutlich radial aufgebaut sind (Sphärokrystalle). Eine genauere Bestimmung ist durch die Kleinheit und unvollkommene Ausbildung der Krystalle ausgeschlossen. Diese Ablagerungen zeigen wenigstens zum Theil bei durchfallendem Licht eine schwach-gelbliche Färbung. Gleich den in Briefcouvertform auftretenden, wohl zweifellos aus oxalsaurem Kalk bestehenden Oxalaten, lösen sich auch die anderen eben beschriebenen Formen in Salzsäure, dagegen nicht in Essigsäure, während die Oxamidablagerungen sich auch in Salzsäure nicht lösen. Beiläufig mag bemerkt werden, dass nach Otto Nasse[1]) diese Oxalatablagerungen auch aus oxalsaurer Magnesia bestehen können. Diese Oxalatablagerungen wurden niemals in den Malpighi'schen Kapseln beobachtet.

Eitrige Entzündungen sind in den Harnorganen unserer Versuchsthiere nicht aufgetreten, auch waren überhaupt die makroskopisch sichtbaren Veränderungen an der Schleimhaut und der Wand der Harnorgane mit Ausnahme der Fälle, wo sie durch die der Schleimhaut direkt auf- und anliegenden Harnsteine veranlasst waren, nur unbedeutende. Das Nierenbecken zeigte ausser der bisweilen ziemlich hochgradigen Erweiterung keine wesentlichen Veränderungen seiner Schleimhaut, dagegen zeigten sich, freilich nicht constant, hier Veränderungen der Epithelien. Es traten Quellungserscheinungen an denselben auf, die gequollenen Zellen blieben theils mit den unveränderten in Verbindung, theils lösten sie sich aus derselben aus, lagen frei in der Höhle des Nierenbeckens, und an einzelnen Stellen

[1]) cf. Kobert und Küssner, Virchow's Archiv Bd. 78. S. 238. 1879.

konnte man beobachten, dass die Epithelauskleidung des Nierenbeckens ganz oder zum Theil geschwunden war, und es zeigten sich statt derselben bezw. auf der verschmälerten Epithelschicht, theils rundliche, theils kolbige, theils vollkommen homogene, hyaline, blassgelbe Massen von verschiedenen Grössen. In einzelnen derselben beobachteten wir ungefärbt gebliebene Bildungen, welche wir als abgestorbene Zellkerne ansprechen zu dürfen meinten. — Die Hydronephosen, welche sich im Gefolge der Oxamidsteinbildung in einigen unserer Versuche entwickelt und mehrmals einen sehr hohen Grad erreicht hatten, waren, wie schon oben bemerkt, auch deshalb von besonderem Interesse, weil, abgesehen von den gewöhnlich nach Unterbindung der Harnleiter in den Nieren zu beobachtenden Veränderungen, die auf die Einwirkung des Oxamids zurückzuführenden Veränderungen der Nieren besonders deutlich ausgesprochen waren. — Ganz vorzugsweise aber erschienen ferner die Veränderungen an den mit Concrementen verstopften Harnleitern bemerkenswerth. Gelegentlich machten sich dieselben schon bei Betrachtung der äusseren Fläche der Harnleiter geltend, woselbst wir an der Verstopfungsstelle gelegentlich starke Füllung der Gefässe constatirten. Auch die durch die im Lumen des Ureters gelegenen Concremente ausgebuchtete Wand desselben zeigte, abgesehen von den bald zu erwähnenden krankhaften Veränderungen der Schleimhaut pathologische Verhältnisse, so kleine Blutungen und Anhäufungen von Rundzellen. Die hochgradigsten Veränderungen zeigten sich aber natürlich an der Schleimhaut des Harnleiters. Nachdem die grösseren, in den Harnleitern gelegenen, harten und nicht schneidbaren Concremente entfernt und nur die kleinsten, noch weichen Concremente in ihrer natürlichen Lage belassen worden waren, gelang es durch den in Celloidin eingebetteten Harnleiter feine Durchschnitte anzulegen. Dieselben ergaben, dass die kleinsten Concrementchen ebenso wie die grössten in Lacunen lagen, welche zum Theil durch Schleimhautbrücken von einander getrennt waren. Das Epithel war hier zum Theil noch erhalten, zum Theil abgestossen, einzelne Epithelzellen waren durch die angewandten Tinktionsflüssigkeiten nicht färbbar. Die kleinsten Concrementchen zeigten auf diesen feinen Querschnitten eine hellere oder dunklere gelbgrüne Färbung, sie zeigten ferner meist eine radiäre Streifung und einige auch eine concentrische Schichtung. Eine

Anzahl dieser Durchschnitte gab weitere Aufschlüsse über den Aufbau dieser Concrementchen. Man sah nämlich an ihnen, dass die radiär angeordneten Oxamidnadeln in eine homogene nur an den Randpartien durch Tinktionsflüssigkeiten schwach färbbare, im übrigen aber nicht färbbare Masse eingebettet waren. Uebrigens sah man auch solche rundliche, homogene protoplasmatische Massen, welche gar keine oder nur sehr vereinzelte Oxamidnadeln enthielten, aber doch eine radiäre Streifung zeigten.

Vergleichen wir nun die vorhin (S. 77 und 78) erwähnten Oxamidablagerungen auf Durchschnitten durch die Nieren und die harnableitenden Organe, so ist auf den ersten Blick die vollkommene Uebereinstimmung in dem Aufbau aller dieser kleinen und kleinsten Oxamidconcrementchen unverkennbar. Der Einfluss, den sie auf die Harnkanälchen, in welchen sie liegen, ausüben ist ein verschiedener, sie vermögen dieselben zu dilatiren und ihre Epithelien zu comprimiren. Wir sehen aber auch, dass im Gefolge der Oxamidausscheidung die Epithelauskleidung der Harnkanälchen in Unordnung gerathen ist, d. h., dass die Epithelzellen ausser Reih und Glied stehen, und schliesslich können die Epithelien auch der Necrose verfallen. Von den Veränderungen an der Harnblase unserer Versuchshunde, soll nur diejenige hier hervorgehoben werden, welche den Hund IX betrifft. Es handelte sich hier um eine intensive diphtherische Cystitis mit brandigem Absterben der Schleimhaut der Blase. Wir dürfen als sicher annehmen, dass die Entwickelung dieser schweren Ernährungsstörung der Harnblasenwand, insbesondere ihrer Schleimhaut, wenn überhaupt, so doch gewiss nur zum kleinsten Theile auf die verfütterten Substanzen, das Oxamid bezw. auf die Oxalsäure zurückzuführen ist, erstens weil wir in mehreren, ganz analogen Versuchen solche Veränderungen der Blase völlig vermisst haben, und insbesondere, weil wir wissen, dass allein unter dem Einfluss der, auch bei diesem Hunde in hohem Grade entwickelten, alkalischen Gährung des Harnes in der Blase vollkommen gleiche Erkrankungen vorkommen. Traube[1]) hat bekanntlich dieselben auf

[1]) Traube, L. Die Symptome der Krankheiten des Respirations- und Circulationsapparates. Berlin 1867. S. 116.

die deletären Wirkungen des Ammoniaks auf das Gewebe zurückgeführt. Unbeschadet des grossen Einflusses, welchen derselbe auf sie ausübt, dürften wohl auch hier Mikroorganismen nicht nur die Zersetzung des Harnstoffes bewirken, sondern auch die diphtherische Erkrankung veranlasst haben. Wenngleich nun die Necrose der Blasenschleimhaut ganz allein durch die genannten Einflüsse veranlasst sein mag, so ist doch der Antheil interessant, welchen das Oxamid bei diesem Prozess gehabt hat. Es diente nämlich dasselbe als Incrustationsmaterial für die abgestorbenen Partieen der Harnblasenschleimhaut, eine Rolle, welche in anderen Fällen andere Harnsalze übernehmen. Für gewöhnlich finden wir, wie bekannt, die abgestorbene Blasenschleimhaut mit Phosphaten incrustirt. Dagegen beobachteten wir auch hier wieder die runden Gebilde, welche aus völlig homogener, schwach oder gar nicht tingirbarer Substanz bestanden, in welche Oxamidnadeln in wechselnder Zahl und in radiärer Anordnung eingebettet waren. — Auch unsere beiden Versuche an Katzen bieten einige interessante Punkte. Bei Katze I verschwand eine anfänglich bestehende Albuminurie gegen Ende des 24 Tage währenden Versuches, während das Oxamidsediment bis zur Tödtung des Thieres bestehen blieb. Es fand sich in diesem Falle nur eine linksseitige, durch Verstopfung des Ureters mit Oxamidsteinen veranlasste Hydronephrose, der rechte Harnleiter war frei. In dem Urin des Thieres fanden sich, abgesehen von den bekannten Oxamidaggregaten, Epithelien, Rundzellen und rothe Blutkörperchen. Die Katze II, ein schlecht genährtes Thier, starb nach Genuss von 4 g Oxamid. Es war hier nicht zu einer Oxamidsteinbildung, sondern zu einer Oxamidinfarcirung der in den Papillenspitzen gelegenen Sammelröhren gekommen.

Von ungleich grösserem Interesse waren unsere Kaninchenversuche. Dieselben erstreckten sich auf 6 Kaninchen:

Kaninchen	Gewicht	erhielt in Tagen	Oxamid	Resultat
IV	1,5 kg	10	30 g chemisch reines	kleine Nierenbeckensteine beiderseits.
V	2 kg	21	63 g „	Derselbe Befund.

Kaninchen	Gewicht	erhielt in Tagen	Oxamid	Resultat
VI	2 kg	24	24 g stark oxalsäurehaltiges	Derselbe Befund u. Oxalsäureniere.
I	1,75 kg	5	15 g schwach oxalsäurehaltiges	Nierenbeckensteine rechts. Oxalsäureniere.
II	2 kg	8	40 g "	Ureterstein rechts.
III	2 kg	16	74 g "	Nierenbeckensteine rechts.

Dem Kaninchen I war 12, den Kaninchen II und III 14 Tage vor Beginn der Oxamidfütterung der linke Ureter unter aseptischen Cautelen unterbunden worden. In diesen drei Fällen hatten sich nur rechterseits Oxamidconcremente entwickelt. — In Betreff des sonstigen Verhaltens der Kaninchen ist zu bemerken, dass sie das Oxamid gut vertragen haben, und dass abgesehen von Erscheinungen seitens des Harnapparates, krankhafte Symptome bei ihnen nicht aufgetreten sind. Das Oxamid wurde, in Wasser aufgeschwemmt, den Kaninchen in den Magen gebracht. Die Fresslust der Thiere blieb unverändert, es wurden sogar Gewichtszunahmen derselben beobachtet. Der Urin zeigte fast stets eine mehr oder weniger starke alkalische Reaktion. Er wurde nicht in vermehrter Menge entleert, wie sich auch bei den Kaninchen kein gesteigerter Durst zeigte. Der Urin enthielt stets ein Oxamidsediment, welches sich in seiner Beschaffenheit von dem beim Hunde gefundenen nicht unterschied. Gelegentlich waren auch Calciumoxalatkrystalle in dem Sedimente vorhanden. Ausserdem enthielt dasselbe sehr häufig Eiweiss, Blut und zwar manchmal nicht nur frische, sondern auch ausgelaugte rothe Blutkörperchen. Fehling'sche Lösung reducirte der Harn nicht. Zwei Thiere erlagen den Folgen des Versuchs, und zwar handelte es sich in beiden Fällen um Kaninchen, welchen der eine (linke) Harnleiter unterbunden worden war, und wo der andere (rechte) Harnleiter bei der Sektion verstopft gefunden wurde, bei dem ersten dieser Fälle durch ein Oxamidconcrement, bei dem zweiten Falle durch einen Blutpfropf. Derselbe zeigte ein eigenthümliches Verhalten. Es waren nämlich in diesem Blutcoagulum schon makroskopisch gelbe Pünktchen zu erkennen, welche sich bei der mikroskopischen Untersuchung in frischem Zustande als zu

büschel- oder kugelförmigen Aggregaten angeordnete Oxamidnadeln, ausser welchen noch Tripelphosphat- und Calciumoxalatkrystalle gesehen wurden, ergaben. Es wurden durch diesen Harnleiter, nachdem er in Alkohol erhärtet und in Celloidin eingebettet worden war, noch feine Querschnitte gemacht, aus deren Untersuchung sich ergab (vgl. oben S. 52 Kaninchen I), dass sich in dem peripherischen Theile des Blutcoagulums, welches das Lumen des Ureters ausfüllte, bereits deutliche Zeichen der Organisation nachweisen liessen. Während nämlich der mittlere Theil des den Harnleiter obturirenden Blutpfropfes noch fast unverändertes Blut enthielt, sah man in seinen peripherischen Schichten die Blutkörperchen verändert und mit Rundzellen untermischt, und diese Masse lag der Innenwand des Harnleiters so innig an, dass es oft unmöglich war, die Grenze zwischen beiden zu finden, zumal die Wand des Harnleiters stellenweise hämorrhagisch infarcirt erschien. Nur an einzelnen Stellen ist es gelungen, die Wand des Harnleiters und seinen Inhalt von einander abzugrenzen, nämlich dort, wo kleine und kleinste Oxamidconcremente, welche den in den Harnleitern, den Nieren und der Harnblase unserer Versuchshunde gefundenen vollständig analog waren, der Harnleiterwand anlagen. Das Epithel des Harnleiters fehlte an diesen Stellen fast vollständig. Uebrigens fand sich auch in dem Anfangstheile des unterbundenen Harnleiters der linken Niere oberhalb der Unterbindungsstelle ein weicher, dunkelgraurother, aus ausgelaugten rothen Blutkörperchen bestehender Blutpfropf. Es geht aus diesen Thatsachen hervor, dass bei den Kaninchen eine unverkennbare Neigung zu grösseren Blutungen in den Harnwegen im Gefolge der Oxamidsteinbildung besteht, wie sich auch bei den Hydronephrosen unserer Kaninchen in der röthlichen Flüssigkeit neben hyalinen Cylindern und wenig Rundzellen viel rothe Blutkörperchen nachweisen liessen. Die Oxamidsteine der Kaninchen unterschieden sich, abgesehen davon, dass ihre Grösse sich in bescheideneren Grenzen hielt als die bei den Hunden, in nichts von den bei diesen Thieren experimentell erzeugten Steinen. Mohnkorngrösse war die Regel, das grösste Oxamidconcrement hatte noch nicht Erbsengrösse erreicht. Oxalsäure konnten wir auch in den Concrementen des Kaninchens, welches mit stark oxalsäurehaltigem Oxamid gefüttert worden war, nicht constatiren. Die mikroskopischen Veränderungen der Nieren waren bei den Kaninchen

vollkommen analog denen, welche wir an den Nieren der mit Oxamid gefütterten Hunde constatiren konnten. Die Nierenbeckenschleimhaut zeigte sich einmal geschwollen und einmal geröthet. Die Blasenschleimhaut zeigte in keinem Falle auffällige Veränderungen. Von Interesse war die Thatsache, dass wir in den Nieren der Kaninchen, deren Harnleiter vor der Oxamidfütterung unterbunden worden waren, keine Oxamidsteinbildung fanden, während sie in den Nieren, deren Harnleiter nicht unterbunden worden war, niemals vermisst wurde. Wir werden auf diesen Punkt im nächsten Abschnitte zurückkommen. In den Fällen, wo die Kaninchen mit durch Oxalsäure verunreinigtem Oxamid gefüttert worden waren, fanden sich stets Oxalatabscheidungen in den Harnkanälchen der Nieren, und zwar auch in den Nieren mit unterbundenem Ureter, aber bei diesen anscheinend nur in den Harnkanälchen der Rinde. Wir werden auch auf die Erklärung dieses Befundes später Gelegenheit nehmen, näher einzugehen.

Die Versuche an Ratten und Mäusen waren insofern von Interesse, als Oxamid für diese Thiere ein ziemlich starkes Gift zu sein scheint. In den Nierenbecken der einen Ratte, welche uns zu Versuchen zu Gebote stand, fanden sich kleine gelbe, aus Oxamidnadeln bestehende Körnchen. Die 4 Mäuse starben, nachdem sie kleine Dosen von Oxamid gefressen hatten, sehr bald. In den Papillenspitzen ihrer Nieren fanden sich Oxamidinfarkte.

Die Versuche an Ziegen und Pferden ergaben, dass diese Thiere grosse Dosen von Oxamid sehr gut vertragen, dass sie aber trotz reichlicher Oxamidausscheidung durch den Harn doch nur eine sehr geringe Neigung zur Oxamidsteinbildung haben. Die Concremente, welche sich bei Pferd I entwickelt hatten, zeichneten sich überdies durch ihre grosse Bröcklichkeit aus. Wir verfügen über 3 Versuche an Ziegen und über 2 an Pferden.

Ziege	erhielt während Tagen	Oxamid	Steinbildung
I	180	360 g chemisch reines	Keine.
II	42	158 g „	Ebenso.
III	102	708 g „	In beiden Nierenbecken mehrere kleine Oxamidconcremente von höchstens Linsengrösse.

Pferd	erhielt während Tagen	Oxamid	Steinbildung
I	18	340 g chemisch reines	Im rechten Nierenbecken 2 sehr kleine Oxamidconcermente.
II	40	1480 g „	Keine.

Soweit wir aus unseren 3 Versuchen an Hühnern ersehen konnten, schieden dieselben durch die Nieren das Oxamid überhaupt nicht aus, und konnten sich also auch keine daraus bestehende Harnconcretionen entwickeln.

III. KAPITEL.

Schlussfolgerungen betreffend die Theorie und Praxis der experimentellen und pathologischen Urolithiasis.

Verschiedene Reaktion verschiedener Thierspecies gegen die Oxamid-Fütterung. Starke Disposition zu Oxamidsteinbildung bei Hunden und Kaninchen. Schwache Disposition bei Ziegen und Pferden zu Oxamidsteinbildung trotz reichlicher Oxamidsedimentbildung. Fehlende Oxamidausscheidung bei mit Oxamid gefütterten Hähnen. — Concentrisch schalig, radialfaseriger Aufbau der Oxamidsteine. Uebereinstimmung derselben mit den gleichartig aufgebauten Harnsteinen des Menschen und der Thiere, besonders mit morphologisch zusammengesetzten, d. h. mit mehreren Kernen versehenen Harnsteinen, z. B. mit den Calciumoxalatsteinen. Die Oxamidsteinbildung ist lediglich von den durch die Oxamidfütterung in den Harnorganen der Versuchsthiere erzeugten Veränderungen abhängig. Rückblick auf die im vorigen Kapitel ausführlich geschilderten Veränderungen der Harnwege. Antheil der Oxalsäure an diesen Veränderungen. Bemerkungen über den Ort der Ausscheidung des Oxamids und der Oxalsäure in den Nieren.

Die für einen „Steinbildner“ nothwendigen Eigenschaften. Die Schwerlöslichkeit der Steinbildner. Oxamid ist nicht der am schwersten lösliche Steinbildner. Andere Erfordernisse für die Harnsteinbildung mit ste-

tiger Rücksichtnahme auf das Oxamid. Oxamidsedimente und Oxamidsand. Die Entstehung des letzteren setzt eine Ertödtung des Protoplasmas, welche durch das Oxamid selbst bewirkt werden kann, voraus. Ort der Entwickelung der Oxamidsteine und der Harnsteine im allgemeinen. Concentrisch schalig, radialfaseriger Aufbau der Oxamidsteine. Einfluss des Oxamids auf den thierischen Organismus und über seine Schicksale im Thierkörper. Ausscheidung des subcutan eingebrachten Oxamids durch den Harn. Fütterung mit oxaminsaurem Ammoniak u. s. w. Die Oxamidconcremente sind wie eine Reihe der unter pathologischen Verhältnissen vorkommenden Harnsteine Sphärolithe. Vorkommen der Sphärolithe und Bedingungen für ihre Entstehung. Fremde und eigene Erfahrungen, insbesondere über die experimentelle Erzeugung von Urat-Sphärolithen. Versuche mit Alkalien und Eiweisslösungen. Fütterungsversuche mit Oxamid in ätiologischer Beziehung. Fütterung der Thiere mit Oxamid. Einfluss der Ernährung auf die Entwickelung der Harnsteine im allgemeinen und auf Harnsteine von bestimmter chemischer Constitution mit besonderer Rücksicht auf die Harnsteine bei Thieren und die ungleiche geographische Vertheilung gewisser Arten von Harnsteinen bei Menschen. Schubweise und rasche Bildung von Harnsteinen. — Urat-Harnsäure- und Calciumoxalatsteine. Mittheilung eines Falles von eigenthümlich gestalteten Calciumoxalatconcrementen. Bemerkungen über die Bildung des Eiweissmaterials für die Gerüstsubstanz der Harnsteine. Beziehungen der Harnsteinbildungen zu Infektionskrankheiten, mit besonderer Rücksicht auf die Grippe. Diathesen, besonders die harnsaure Diathese als Ursache der Harnsteinbildung. Ob Circulationsstörungen in den Harnorganen und Herzkrankheiten einen Einfluss auf die Harnsteinbildung haben? Therapeutische Winke.

Durch die im vorigen Kapitel mitgetheilten Versuche und deren Ergebnisse glauben wir einwandsfrei bewiesen zu haben, dass man im Stande ist, durch Fütterung gewisser Säugethiere mit Oxamid in den Harnorganen derselben Steine zu erzeugen, deren Steinbildner das Oxamid ist. Beim Hunde scheint man immer auf das Gelingen des Versuches rechnen zu dürfen. Wenigstens ist von unseren Versuchen keiner missglückt. Ueberdies erhält man bei Hunden die schönsten und grössten Concremente. Es ist dies besonders hervorzuheben, weil die Hunde zum mindesten keine grössere Anlage zu pathologischen Harnsteinbildungen haben als andere Säugethiere[1]). Wir müssen für Nachprüfungen unserer Versuche in erster Reihe den Hund als geeignetstes Versuchsthier empfehlen. Indessen sind auch Kaninchen recht gut zu diesen Versuchen brauchbar und liefern zufriedenstellende und interessante Resultate. Gleichzeitige Verfütterung von Oxalsäure kann eine Combination von Oxamid- und Calciumoxalatsteinen bewirken, absolut nothwendig ist dies aber nicht (cf. oben S. 74). In den Harnorganen eines jungen Hundes, welcher selbst nicht mit Oxamid gefüttert worden war, dessen Mutter aber während der ersten Zeit der Trächtigkeit und, während er an ihr säugte, mit Oxamid gefüttert worden war, liess sich weder Oxamidsteinbildung noch Oxamidablagerung nachweisen (cf. oben S. 38). Mit anderen Thierarten haben wir zu wenig Versuche angestellt, als dass wir mit gleicher Sicherheit urtheilen könnten. Es gilt dies besonders von Katzen, welche jedoch, wenn man kräftige Thiere verwendet, gute Versuchsthiere sein dürften. Für kleinere Säugethiere (Ratten, Mäuse) scheint das Oxamid ein ziemlich starkes Gift zu sein. Mit grosser Wahrscheinlichkeit glauben wir uns dahin aussprechen zu dürfen, dass Ziegen und Pferde, obgleich wir mit diesen Thieren nur 3, bezw. 2 Versuche anzustellen Gelegenheit hatten, keine guten Versuchsergebnisse liefern. Es kam entweder zu keiner oder nur geringfügiger Concrementbildung, obgleich die Thiere reichliche Oxamidsedimente bei der Oxamidfütterung ausschieden. Diese Thatsache ist nicht ohne Interesse, weil sie beweist, dass die Ausscheidung erheblicher Mengen

---

1) vergl. Ebstein, Harnsteine S. 2 und 21.

von Steinbildnern durch die Nieren nicht zur Steinbildung genügt, wofern nicht die übrigen hierzu erforderlichen Bedingungen, insbesondere eine für den Aufbau des „organischen“ Gerüstes der Concremente geeignete und ausreichende Menge eiweissartiger Substanz vorhanden ist. Drei Hähne, welche mit Oxamid gefüttert wurden, schieden solches nicht durch die Nieren aus, es entwickelten sich bei ihnen demgemäss auch keine Oxamidsteine. Wir behalten uns weitere Versuche in dieser Beziehung vor.

Die durch die Oxamidfütterung entstehenden Harnsteine stimmen, wie sich aus unseren Untersuchungen ergeben hat, in ihrer ersten Anlage und in ihrem Wachsthume, sowie auch in ihrem Aufbau mit allen den unter pathologischen Verhältnissen bei Menschen und Thieren sich entwickelnden Harnsteinen überein, welche eine concentrischschalige, radialfaserige Struktur zeigen, insbesondere mit der Abart derselben, welche einer von uns (E.) in morphologischer Beziehung als zusammengesetzte, d. h. mit mehreren Kernen versehene Harnconcremente bezeichnete, so z. B. mit den Calciumoxalatsteinen. Es soll dagegen hierbei ausdrücklich bemerkt werden, dass sich diese Uebereinstimmung im Aufbau unserer Oxamidsteine nicht auf den anderen, von einem von uns (Ebstein[1]) als „wirr krystallinisch“ bezeichneten Typus der Harnsteinbildung bezieht, welchen wir insbesondere zumeist wohl auch bei den Harnsteinen beobachten, welche um Fremdkörper in der Blase sich entwickeln.

Die Entstehung der Oxamidsteine in den Harnorganen der Versuchsthiere ist keineswegs etwa von früheren krankhaften Veränderungen im Körper dieser Thiere, speciell in ihren Nieren und Harnorganen abhängig, sondern ist lediglich Produkt der in ihrem Körper bezw. ihren Harnorganen durch die Oxamidfütterung entstehenden Krankheitsprozesse. Die Thiere, an denen wir unsere Versuche anstellten, erschienen nämlich nicht nur, soweit sich dies während des Lebens erkennen liess, gesund, sondern es liessen sich auch nach dem Tode derselben weder in den übrigen Organen, noch in den Harnorganen Veränderungen nachweisen, deren Anwesenheit vor der Oxamidfütterung mit irgend welcher Wahr-

[1]) Ebstein, Harnsteine. S. 29 und a. a. Stellen dieses Buches.

scheinlichkeit anzunehmen gewesen wäre, und denen ein Einfluss auf die Steinbildung zugeschrieben werden konnte. Freilich wurden bei einem Theile unserer Versuchshunde in den Nieren vereinzelte Knötchen gefunden, welche durch Eingeweidewürmer veranlasst waren und die mit den durch den Tuberkelbacillus erzeugten im histologischen Aufbau vollkommen gleich erschienen, worüber wir bereits a. a. O.[1]) berichtet haben. Indessen haben diese Zooparasiten, woran man ja mit Rücksicht auf die Rolle, welche z. B. das Distoma haematobium bei der Entwickelung gewisser Harnsteine spielt, denken könnte, keinen erweislichen Einfluss bei der Oxamidsteinbildung gehabt. Wir haben darauf bei der histologischen Untersuchung der Nieren selbstredend auf's sorgfältigste geachtet. Jedenfalls würde auch ohnedies die Thatsache, dass wir bei vollständiger Abwesenheit solcher Zooparasiten in den Nieren die Steinbildung bei Oxamidfütterung in völlig gleicher Weise ebenfalls sich vollziehen sahen, dagegen sprechen, dass diese Parasiten hierfür eine nothwendige Vorbedingung sind. Man darf daher aus diesen beiden Gründen wenigstens wohl mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit annehmen, dass in den Fällen, wo in den Harnorganen unserer mit zooparasitären Nierenknötchen behafteten Versuchshunde nach Oxamidfütterung Oxamidsteine nachgewiesen wurden, die letzteren unabhängig von den Zooparasiten und ihren Krankheitsprodukten sich gebildet haben. Dass die zooparasitäre Tuberkulose der Hundeniere an und für sich keinen Einfluss auf die Entwickelung von Harnsteinen hat, dürfte auch daraus ersichtlich sein, dass bei keinem der von uns beobachteten Fälle von zooparasitärer Nierentuberkulose Concrementbildungen in den Nieren gesehen wurden, obgleich solche, und zwar von verschiedener chemischer Constitution, bei den Hunden wenigstens nicht allzu selten beobachtet werden[2]). Abgesehen von den zooparasitären Tuberkeln dürfen wir die in den Nieren und den Harnwegen unserer Versuchsthiere aufgefundenen, gröberen anatomischen Veränderungen, die übrigens, wie wir schon gesehen haben, sehr geringfügig sind, manchmal sogar ganz vermisst werden, nicht als vor der

---

[1]) Vergleiche das oben (S. 27) angeführte Citat.

[2]) cf. Ebstein l. c. S. 20.

Oxamidfütterung vorhandene, sondern vielmehr als die Folge derselben, als durch das Oxamid erzeugte ansehen. Wir müssen hier freilich die typischen Nierenveränderungen, d. h. die von der Oxamidfütterung selbst abhängigen, von denen trennen, welche auf Rechnung der Verstopfung der harnableitenden Wege, insbesondere der Harnleiter durch Oxamidsteine kommen. Durch eine solche Verstopfung entstehen in den Nieren selbst und den oberhalb des Abflusshindernisses gelegenen Theilen der Harnwege diejenigen Veränderungen, welche wir als hydronephrotische zusammenfassen, und welche durch pathologische und experimentelle Untersuchungen genügend bekannt und erkennbar sind. Als typische und charakteristische Veränderungen der Nieren bezw. der Harnwege sind bei der Oxamidfütterung diejenigen zu bezeichnen, wobei kleinste Oxamidconcremente in den Nieren und den Harnwegen bei der mikroskopischen Untersuchung und selbstverständlich diejenigen, wo grössere bereits makroskopisch wahrnehmbare, aus Oxamid bestehende Concremente in den Harnorganen sichtbar sind, und wo die vorhandenen Gewebsveränderungen sich in der nächsten Umgebung der Concremente zuerst und fast regelmässig am intensivsten entwickelt haben. Wir haben die makroskopischen wie die mikroskopischen Veränderungen der Oxamidniere bezw. der harnableitenden Wege oben (II. Kapitel) ausführlich beschrieben, so dass wir hier nicht mehr darauf zurückzukommen brauchen. Auch die nicht typischen Nierenveränderungen, welche im Gefolge der Oxamidsteinbildung unter dem Einflusse der Oxamidhydronephrose sich entwickeln, dürften übrigens nur zum Theil von mechanischen, zum Theil aber auch von besonderen hier wirksamen chemischen Noxen abhängig sein. Bekanntlich sehen wir in den hydronephrotischen Nieren, welche beim Menschen unter dem Einflusse von Ursachen zu Stande kommen, die lediglich den Harnabfluss durch Verlegung bezw. Verschluss der Harnwege hindern, welche aber auch bei Thieren experimentell durch Unterbindung der Harnleiter unter antiseptischen Cautelen erzeugt werden können, eine Reihe schwer wiegender Veränderungen eintreten. Die letzteren hat einer von uns (E.) von Herrn Dr. Holste[1]) zum Gegenstande seiner Inaugural-

[1]) Holste, A. Ueber Harnleiterunterbindung. Inaugural-Dissertation. Göttingen 1888.

dissertation machen lassen und hat dabei Gelegenheit genommen, die hierbei sich einstellenden Vorgänge in den Harnorganen Schritt für Schritt zu verfolgen. Die durch Unterbindung der Harnleiter bei Thieren experimentell erzeugten Hydronephrosen, bei welchen selbstverständlich ein plötzliches und vollständiges Abflusshinderniss gesetzt wird, verhalten sich in ihren Wirkungen natürlich etwas anders als die Hydronephrosen beim Menschen, wo nur allmählich oder vorübergehend der Harnabfluss beeinträchtigt ist. Ohne aber in die Details der hierbei zu beobachtenden Befunde an dieser Stelle einzutreten, mag es genügen, darauf hinzuweisen, dass dieselben gewöhnlich in zwei Gruppen gesondert werden, nämlich in solche, welche durch den Druck der stagnirenden Flüssigkeit und solche, welche durch die chemisch reizende und die Gewebe schädigende Wirkung der Hydronephrosenflüssigkeit zu Stande kommen. Uebrigens soll keineswegs geleugnet werden, dass bei der Entstehung mancher im Gefolge der Hydronephrosenbildung auftretenden Gewebsveränderungen beide ätiologische Momente in Betracht kommen. Ist der Druck doch an und für sich ein Reiz, welcher entzündliche Symptome in den Geweben zu erzeugen vermag. Indessen müssen wir doch hervorheben, dass bei den Oxamidhydronephrosen die entzündlichen und degenerativen Prozesse in den Harnorganen, wie aus der im vorigen Kapitel gegebenen Schilderung hervorgeht, sehr hohe Grade erreichen können, welche besonders um deswillen bemerkenswerth sind, weil sie zu den reinen Drucksymptomen sehr häufig in einem gewissen Missverhältniss stehen, indem sie oft relativ viel erheblicher sind, als man nach der nicht hochgradigen Drucksteigerung in den Harnwegen erwarten sollte. Unter diesen Umständen glauben wir nicht Anstand nehmen zu dürfen, diese Thatsache durch die die Gewebe schädigende Wirkung des in der Hydronephrosenflüssigkeit enthaltenen Oxamids zu erklären, welches einen schädigenden Einfluss auf die Gewebe der Niere und der Harnwege ausübt. Dass die Flüssigkeit in den durch Oxamidconcremente veranlassten Hydronephrosen Oxamid enthält, haben wir zu beobachten Gelegenheit gehabt. In denjenigen Fällen, wo eine Hydronephrosenbildung im Gefolge der durch Oxamidfütterung erzeugten Harnsteinbildung nicht eintritt, sind die typischen Veränderungen der Niere und der Harn-

wege viel geringfügiger und lassen sich bisweilen nur an vereinzelten Stellen bei Durchmusterung zahlreicher mikroskopischer Präparate, und bisweilen auch hier nur in geringerem Grade entwickelt auffinden, während in solchen Fällen makroskopisch sichtbare Veränderungen an den Nieren gar nicht vorhanden zu sein brauchen.

Die Vorstellung, dass immer nur einzelne Abschnitte des secernirenden Nierengewebes thätig sind, und dass zunächst die durch Oxamidfütterung eintretenden Schädigungen der Harnorgane reparable sein können, lässt diese Thatsache verständlich erscheinen. Dass aber die betreffenden Schädigungen der Niere, welche wir auf Oxamid bezogen haben, davon, und nicht etwa von Verunreinigungen desselben, so z. B. mit Oxalsäure herrühren, lässt sich schon einfach daraus erschliessen, dass dieselben sich öfter im Anschluss an Oxamidablagerungen in den Harnorganen nachweisen liessen, während Ablagerungen von Oxalaten völlig fehlten. Uebrigens ist bei allen unseren Versuchsprotokollen angegeben worden, ob die Thiere mit chemisch reinem bezw. mit stark oder schwach oxalsäurehaltigem Oxamid oder mit Oxamid und Oxalsäure gefüttert wurden. Die früher von einigen Seiten aufgestellte Behauptung, dass das Oxamid auf seinem Durchgange durch den Thierkörper zersetzt werde, ist — worauf wir noch später zurückkommen werden — nicht erwiesen.

Wir versuchten, der Frage näher zu treten, an welcher Stelle in den Nieren die Oxamid- bezw. die Oxalsäureausscheidung stattfindet.

Von Interesse dürften in dieser Beziehung drei Kaninchenversuche (vergl. oben S. 49 und ff., Kaninchen I, II und III) sein, bei denen den Thieren jedesmal der Harnleiter der linken Niere einige Zeit (ca. 14 Tage) vor dem Beginn der Fütterung mit oxalsäurehaltigem Oxamid unter antiseptischen Cautelen unterbunden worden war. Die Thiere befanden sich zur Zeit der Fütterung mit dem oxalsäurehaltigen Oxamid anscheinend wieder ganz munter. Das wesentliche Resultat aller drei Versuche ist, dass in den Nieren, deren Harnleiter unterbunden war, keine, dagegen in den Nieren mit nicht unterbundenem Harnleiter Oxamidconcremente in den Harnwegen gefunden wurden. Bei den Kaninchen I und II wurde bei der Sektion zwar auch der rechte Harn-

leiter nicht frei gefunden, aber bei dem Kaninchen II war der rechte Ureter durch ein Oxamidconcrement verschlossen und ist also doch vor Bildung desselben frei gewesen, und dies ist auch bei dem rechten Harnleiter des Kaninchens I anzunehmen, weil sich in dem denselben verstopfenden Blutcoagulum zu Büscheln und kugelförmigen Aggregaten angeordnete Oxamidnadeln fanden. Ausserdem aber ergab die genauere Untersuchung der Nieren dieser Kaninchen Folgendes: In allen 3 Fällen war Kahlbaum'sches schwach oxalsäurehaltiges Oxamid (vgl. oben S. 49 u. flg.) verfüttert worden. Während sich nun in den Harnkanälchen der Nieren mit nicht unterbundenem Harnleiter Ablagerungen von Oxalatkrystallen in grosser Menge in der Rinden-, spärlicher in der Marksubstanz fanden, wurden in den Harnkanälchen der Nieren mit unterbundenen Harnleitern in der Marksubstanz keine mit irgend welcher Sicherheit nachweisbaren Oxalatkrystalle, dagegen in der Rindensubstanz eine, wenn auch nicht so grosse Zahl von Oxalatkrystallen wie in den Nieren mit nicht unterbundenem Harnleiter beobachtet. Bekanntlich hat nun R. Heidenhain gefunden, dass, wenn er 24 Stunden nach der Unterbindung eines Harnleiters bei Kaninchen in das Blut derselben indigschwefelsaures Natron einbrachte, in Folge der bereits nach einem Tage völlig aufgehobenen Wassersecretion der dem unterbundenen Harnleiter angehörigen Niere die Ausscheidung dieses Salzes durch dieselbe, gegenüber der Ausscheidung desselben durch die Niere mit nicht unterbundenem Harnleiter, wesentlich verändert war. Die Niere mit unterbundenem Harnleiter hatte weit weniger Farbstoff ausgeschieden als die andere, und zwar war in ihr nur die Rinde stark gebläut, während Grenzschicht und Pyramiden theils völlig farblos oder fast farblos erschienen. Vergleichen wir nun bei unseren Kaninchen die Oxalatausscheidung in den Nieren mit unterbundenem und nicht unterbundenem Ureter, so sind Analogien mit den Nieren der Kaninchen nach Einspritzung von indigschwefelsaurem Natron unverkennbar; denn bei unterbundenem Harnleiter war auch in der betreffenden

[1]) Heidenhain, R. Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. Pflüger's Archiv IX. Sonder-Abdruck Nr. 111.

Niere die Ausscheidung der Oxalatkrystalle wesentlich geringer als in der Niere mit nicht unterbundenem Harnleiter und beschränkte sich allein auf die Harnkanälchen der Nierenrinde, mit Sicherheit liessen sich keine Oxalatkrystalle in denen der Marksubstanz nachweisen, während in der Niere mit nicht unterbundenem Harnleiter sich auch in den Harnkanälchen der Marksubstanz Oxalatablagerungen nachweisen liessen, wenn auch in geringerer Menge als in denen der Rindensubstanz. Abscheidungen von Oxalaten in die Glomeruluskapseln liessen sich weder in den Nieren mit unterbundenem noch in denen mit freiem Harnleiter auffinden. Abscheidungen von Oxamid liessen sich, wie bereits bemerkt, in den Hundenieren nur in relativ geringer Zahl, in den Harnkanälchen der Nieren von Kaninchen überhaupt nicht nachweisen. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, dass das durch den warmen Harn unlösliche Calciumoxalat durch die Nierenepithelien der Kaninchen zur Ausscheidung gelangte, was bei dem Oxamid nicht der Fall zu sein scheint. Das Oxamid scheint bei den Kaninchen wenigstens nur mit dem Harnwasser ausgeschieden zu werden. Hört die Absonderung desselben nach der Harnleiterunterbindung auf, so scheint, wofür auch die in den Harnwegen der Kaninchen mit unterbundenem Harnleiter fehlenden Oxamidconcremente sprechen, keine Oxamidabscheidung durch die Nieren stattzufinden.

Das Oxamid, welches in manchen Büchern heute noch als unlöslich bezeichnet wird, gehört, wie wir oben (S. 17) gesehen haben, jedenfalls zu den in Wasser schwer löslichen chemischen Verbindungen, und es hat diese schwere Löslichkeit mit denjenigen Substanzen gemein, die unter pathologischen Verhältnissen zum Aufbau der Concremente verwendet werden, denn sämmtliche sog. Steinbildner sind bekanntlich in den Körpersäften mehr oder weniger schwer löslich. Das Oxamid gehört keineswegs zu den schwerlöslichsten Steinbildnern. Es ist beispielsweise löslicher als die Harnsäure und als die octaëdrischen oxalsauren Kalkkrystalle, welche für unlöslich in kaltem und warmen Wasser und in er-

wärmten Urin gehalten werden [1]). Abgesehen von ihrer Schwerlöslichkeit, welche auch Frerichs [2]) als bedeutungsvoll für die Steinbildung erachtet, hält v. Recklinghausen [3]) für dieselbe noch zwei weitere Bedingungen für nothwendig, bezw. für wichtig, nämlich nicht nur die Anhäufung der betreffenden steinbildenden Substanzen, sondern auch die Anwesenheit eines soliden Steinkernes, als welchen v. Recklinghausen bei den Harnsteinen, abgesehen von den doch nur in einem verschwindend kleinen Bruchtheile der Fälle vorhandenen fremden Körpern, gelegentlich auch dunkelbraune, aus verändertem Blute gebildete Massen gefunden hat. v. Recklinghausen hielt es aber auch für möglich, dass mikroskopische Klümpchen organischer Substanz, Schleim, retinirtes Sperma u. s. w. das erste Samenkorn, den Krystallisationskern für die Bildung solcher Steinkerne abgeben. Es ist ohne Weiteres zuzugeben, dass die verschiedenen von v. Recklinghausen in Betracht gezogenen Möglichkeiten bei der Harnsteinbildung für eine Reihe von Fällen Geltung haben und wirksam werden. Regel ist das aber sicher nicht. Einer von uns (Ebstein) hat seine von den bisherigen abweichenden, durch ein grosses und mannigfaches Untersuchungsmaterial gestützten Anschauungen entwickelt [4]), indem er besonders auch bei den am häufigsten bei uns vorkommenden, nämlich bei den aus Uraten und Harnsäure bestehenden Harnsteinen, die Thatsache feststellte, dass der sog. Steinkern aus ganz demselben Material wie der ganze übrige Harnstein nicht nur aufgebaut sein kann, sondern thatsächlich auch, mit Ausnahme von gewiss sehr seltenen Fällen, ist. Es ist dabei, insbesondere auch betreffs

---

[1]) Gorup-Besanez, Physiologische Chemie. 3. Aufl. Braunschweig 1874. S. 311.

[2]) Frerichs (Leberkrankheiten. Bd 2. Braunschweig. 2. Auflage. S. 468) sagt unter Rücksichtnahme auf diesen Punkt betreffs des Cholesteringehaltes der Gallensteine: „Es besteht in dieser Hinsicht ein ähnliches Verhältniss wie das der Harnsäure in den Harnsteinen. Beide kommen in den Sekreten nur spärlich vor, tragen aber wegen ihrer Schwerlöslichkeit vorzugsweise zur Bildung von Concrementen bei.“

[3]) v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883. S. 390.

[4]) Ebstein, Harnsteine 1. und 2. Abschnitt.

der kleinsten Harnconcretionen erwiesen worden, dass zwar durch verschiedenartige pathologische Prozesse in den Harnorganen animalisches, für die Bildung des organischen Gerüstes geeignetes Material geschaffen werden kann, dass aber vornehmlich auch gewisse Steinbildner selbst im Stande sind, ohne Mithilfe anderer Faktoren sich solches zu bilden, und dass endlich die Entwickelung dieses für die Harnsteinbildung völlig unerlässlichen Materials nicht nur in den Nieren, sondern auch in den Harnwegen stattfinden kann. Es soll aber das, was von einem von uns a. a. O. ausführlich abgehandelt worden ist, in seinen Einzelheiten hier nicht nochmals wiederholt oder weiter ausgeführt werden. Indess mussten wir auf diese Auseinandersetzungen hinweisen, und zwar deshalb, weil dieselben durch das, was bei der Fütterung mit Oxamid beobachtet wird, eine experimentelle Bestätigung erfahren haben, wie aus den im vorigen Kapitel von uns gemachten Mittheilungen zur Genüge hervorgeht. Nachdem die Fütterung mit Oxamid bei den betreffenden Versuchsthieren eingeleitet worden war, sahen wir zunächst, dass Oxamid in Form von Nadeln, die zu Büscheln häufig in Garbenform oder kugligen Aggregaten angeordnet waren, mit dem Harn ausgeschieden wurde. Es handelte sich hierbei zum Theil um Bildungen, welche innerhalb der Harnorgane, wie z. B. der harnsaure Sand entstehen, anderntheils aber auch um erst nach der Harnentleerung sich bildende Abscheidungen, welche wie die bekannten Harnsäure- und Uratsedimente sich erst nach der Entleerung des Harnes bildeten. Während auch der Oxamidsand ganz so wie der harnsaure Sand bereits in den Harnorganen entsteht und sofort nach der Harnentleerung in dem Urin der Versuchsthiere nachzuweisen ist, haben wir, so z. B. in dem Urin der mit Oxamid gefütterten Ziegen, der während der Entleerung filtrirt wurde und danach völlig hell und klar war, nachher beim Stehenlassen des Urins die Bildung von Oxamidsedimenten beobachtet, welche aus in verschiedener Weise gruppirten Nadeln bestanden. Dass Oxamidsedimente in den Harnwegen des lebenden Thieres sich abscheiden können, glauben wir annehmen zu dürfen. Dass sich dieselben in denen todter Thiere abscheiden, geht aus unseren Beobachtungen zur Genüge hervor (vergl. z. B. die Versuche an Pferden S. 63). Freilich ist es beim Oxamidsand ungleich schwieriger als beim harnsauren Sand, in jedem einzelnen Falle das aus eiweissartiger Substanz bestehende Gerüst

darzustellen, was ja bei dem Harnsäure-Sand mit Hilfe alkalischer Flüssigkeiten verhältnissmässig sehr leicht möglich ist. Es erklären sich die Schwierigkeiten bei dem Oxamidsande dadurch, dass das Oxamid bekanntlich weder in Alkalien noch in Säuren löslich ist. Wenn man aber durch Kochen des Oxamidsandes in Wasser von 80—90 ° C. das Oxamid ganz oder theilweise auflöst, so beobachtet man, dass aus eiweissartiger Substanz bestehende Fetzen zurückbleiben, welche als nichts anderes als das organische Gerüst der Oxamidsandkörner zu deuten sind. Die Untersuchung mikroskopischer Durchschnitte durch die Nieren hat uns gelehrt, dass zuweilen bereits in den Nieren der mit Oxamid gefütterten Thiere diese Oxamidsandkörner gefunden werden, für deren organisches Gerüst das erforderliche Material hier ohne vorangegangene anderweitige pathologische Prozesse geschafft worden ist. Dasselbe verdankt seine Entstehung dem Oxamid selbst, welchem die Fähigkeit zugesprochen werden muss, mit dem lebendigen Protoplasma der Harnorgane, nachdem es dasselbe zum Absterben gebracht hat, in Verbindung zu treten. Letzteres kann, wie auch bereits die Untersuchungen des Einen von uns an Harnsteinen, welche als pathologische Produkte bei Menschen und Thieren entstanden waren, gelehrt haben, in verschiedener Weise geschehen. Wir dürfen annehmen, dass ähnlich wie mineralische Substanzen mit den Kohlenstoffverbindungen in der Wand der Pflanzenzellen häufig in einem so innigen Gemenge auftreten, dass sie sich optisch darin nicht nachweisen lassen, auch die Steinbildner in das aus organischer, eiweissartiger Substanz bestehende Gerüst abgelagert werden können. Da wohl feste Gewichtsverhältnisse in den Gewichtsmengen beider nicht bestehen dürften, so muss es dahingestellt bleiben, ob dieser Zustand als eine wirklich chemische Verbindung aufzufassen ist? Wir werden auf Grund dieser Voraussetzungen verstehen, warum wir die peripherischen Schichten solcher in den Harnorganen der Versuchsthiere befindlichen Oxamidkörner gelegentlich völlig homogen, anscheinend nur aus abgestorbener organischer Substanz bestehend, finden, während wir doch aus den angegebenen Gründen es für mindestens äusserst wahrscheinlich halten müssen, dass diese unter dem Einflusse des Oxamids abgestorbene protoplasmatische Substanz in diesem Zustande bereits oxamidhaltig ist. Warum das Oxamid in dieser abgestorbenen Masse nicht sofort auskrystallisirt, dürfte

sich vielleicht dadurch erklären, dass dieselbe erst allmälig das in ihr enthaltene Wasser abgibt, wodurch die Bedingungen für die Krystallisation des Oxamids erst geschaffen werden. Wir haben gesehen, dass das abgestorbene Material nicht bloss in den Nieren gebildet wird, sondern dass es auch gelegentlich in den Harnwegen, in Folge der pathologischen Vorgänge, welche sich an deren Schleimhaut, insbesondere an ihrer Epithelauskleidung vollziehen, gebildet werden kann. Unter allen Umständen ist anzunehmen, dass solches eiweissartige Material ein ebenso integrirender Bestandtheil wie der Steinbildner selbst bei der Entstehung und dem Wachsen dieser Harnsteine ist und dass es nicht etwa dabei in irgend welcher Weise eine secundäre Rolle spielt. Es haben diese abgestorbenen Massen den Charakter des von v. Recklinghausen geschilderten Hyalins[1]). Wir sind demselben in den Harnkanälchen der Niere, sowie in dem Nierenbecken und in dem Harnleiter begegnet, in letzteren beiden theils in Form von Buckelzellen, von deren Leib sich schliesslich Kugeln von glänzend hyaliner Substanz absondern, theils in Form von Körpern, die weit über die Dimensionen solcher einzelnen Zellen herausgehen, und welche dadurch entstehen dürften, dass eine grössere oder geringere Reihe solcher Kugeln zusammenfliesst. Wir sind solchen Gebilden auch bei der Untersuchung der Harnblase des Hundes mit nekrotischer Schleimhaut begegnet (vergl. oben S. 46). Wenn nun solche Oxamidsandkugeln, welche in der Niere gebildet werden, sich bereits dort oder im Nierenbecken oder erst in den tieferen Harnwegen zu einem Ganzen vereinigen und daselbst liegen bleiben, so finden sie auch bereits dort, mehr oder weniger reichliches, jedenfalls auch bereits mit Oxamid, welches vielleicht noch nicht auskrystallisirte, durchtränktes, aus abgestorbenem Protoplasma bestehendes Material. Dasselbe kann selbstredend, wie das in den Harnkanälchen befindliche, zum Aufbau der Harnsteine verwerthet werden. Wie sehr diese Vorstellungen den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, ergab sich aus dem Studium der Dünnschliffe in Verbindung mit dem feinen Durchschnitte durch die entsprechenden Partieen des organischen Gerüstes unserer Oxamidconcremente. Hier sahen wir z. B. eine

---

[1]) cf. Recklinghausen, l. c. S. 404.

grössere Reihe von kleinen Oxamidsandkugeln, um welche sich, diese umfassend, grössere gruppiren, immer in concentrisch schaligem Aufbau, immer unter Mitbetheiligung von organischer Substanz, welche nicht nur die gegenwärtige Form und Grösse des Sandkornes bestimmt, sondern auch für seine Entstehung und sein Wachsthum von grundlegender Bedeutung ist.

Es besitzt das Oxamid aber nicht nur, wie alle Steinbildner, erhebliche Schwerlöslichkeit, sondern nach den eben mitgetheilten Erörterungen vermag es auch, wie z. B. die Harnsäure, sich das organische Material, welches nicht nur für die Entstehung, sondern auch für die Vergrösserung der Oxamidsteine nöthig ist, selbst zu schaffen, indem es das lebendige Protoplasma zunächst in einen Reizzustand versetzt und schliesslich zum Absterben zu bringen vermag. Wir werden auf Grund dieser Erwägungen auch verstehen, wie die Harnsteinbildner, welche durch die Harnorgane ausgeschieden werden, und die im Stande sind, sich am Ort ihrer Ausscheidung eiweissartiges Material zum Aufbau von Harnconcrementen z. B. durch Necrotisirung von thierischem Gewebe zu schaffen, allerwärts in den Harnorganen Concremente bilden können. Natürlich dürfte dies in der Regel in den Nieren, wo die Steinbildner secernirt werden, in erster Reihe geschehen. Ob Steinbildner, wie dies Meckel von Hemsbach[1]) annahmen, auch durch die anderen Theile des Harnapparates ausgeschieden werden können, ist für uns eine offene Frage. Die Harnkanälchen der Niere sind offenbar der Entwickelung grösserer Concremente nicht günstig. Es hat hier meist mit kleinen Concretionen sein Bewenden, deren Aufbau nur mit Hilfe des Mikroskops erkannt werden kann. Dies ist dadurch verständlich, dass in den Harnkanälchen erst, was natürlich seine Schwierigkeiten hat, der für die Entwickelung grösserer Concremente nothwendige Platz geschafft werden muss. Dagegen werden die in den Nieren entstehenden kleinsten Concretionen, wofern sie in den grösseren Harnwegen liegen bleiben, dort den Kern, also den ersten Anstoss zur Bildung grösserer Concremente liefern können. Für die Entwickelung der letzteren ist das Nierenbecken aus mancherlei Gründen ganz besonders geeignet, und in ihm sind alle

---

1) cf. Ebstein, Harnsteine S. 61 u. s. w.

Bedingungen vorhanden, welche selbst zum Aufbau der grössten Concremente nothwendig sind. Thatsächlich sind ja die grössten sogen. Nierensteine Nierenbeckensteine. Unsere Versuche haben gelehrt, dass bei Erweiterung der Harnleiter auch hier die Bedingungen für die Entwickelung von Harnconcrementen vorhanden, aber natürlich bei weitem nicht so günstige sind, wie in dem Nierenbecken. In der Harnblase können unter gewissen Bedingungen auch Concretionen aus dem hier in Frage stehenden Steinbildner entstehen bezw. können dieselben sich hier vergrössern. Im wesentlichen aber haben die Blasensteine eine andere Pathogenese. Sie entwickeln sich nämlich vornehmlich, ja fast ausschliesslich mit Hilfe derjenigen Steinbildner, welche in der Harnblase unter gewissen, hier nicht ausführlicher zu erörternden Gründen aus dem Harn ausfallen, d. h. nicht mehr in Lösung gehalten werden können, und die daselbst das für den Aufbau von Harnsteinen unerlässliche Material an geeigneten Eiweisssubstanzen bereits vorfinden. Wie die erstgenannten Steinbildner können auch sie zur Bildung von Concrementen mit concentrisch schaliger, radialfaseriger Struktur führen, indessen auch zu solchen mit wirr krystallinischer Struktur oder zur Entstehung von Harnsteinen, in denen beide Typen des Aufbaues combinirt sind. Letzterer Modus kann selbstverständlich auch im Nierenbecken wirksam werden, aber die Erfahrung hat zur Genüge gelehrt, dass die auf dieser Basis entstehenden Nierenbeckensteine nicht häufig sind.

Die Oxamidsteine haben wie alle Harnconcremente, mit Ausnahme derer, welche einen wirr krystallinischen Charakter zeigen, einen concentrisch schaligen und radialfaserigen Typus. Es verhält sich die Sache so, dass auch bei den Oxamidsteinen zum mindesten fast ausschliesslich die concentrische Schichtenbildung der animalischen eiweissartigen Substanz, dem die Form und Grösse der Concremente bestimmenden organischen Gerüste zufällt, während die radial angeordnete Faserung durch das Oxamid bedingt wird. Dass die organische, eiweissartige Substanz zum Aufbau von Concrementen mit concentrischradialfaseriger Structur nicht unerlässlich ist, lehren die in dieser Weise aufgebauten Mineralien, u. A. der Karlsbader Erbsen- oder Sprudelstein. Derselbe besteht im wesentlichen aus kohlensaurem Kalk, in welchen in einzelnen Schichten, zum Theil in erheblichen Mengen, Eisenoxyd und Thonerde einge-

schlossen sind. Durch diese fremdartigen Beimengungen wird seine radialfaserige und concentrische Struktur nicht gestört. Sie machen im Gegentheile die mit dem radialen Fortwachsen Hand in Hand gehende concentrische Schichtung deutlich erkennbar, indem sich färbende Substanzen in verschieden grosser Menge in den einzelnen Schichten ablagern, wobei freilich auch in Betracht zu ziehen ist, dass die verschiedene Dichtigkeit der einzelnen Schichten das Ihrige dazu beiträgt, um dieselben deutlich gegeneinander zu differenziren. Jedenfalls enthält der Karlsbader Sprudelstein trotz seiner concentrisch radialfaserigen Struktur und seines Wachsthums kein organisches, d. h. aus eiweissartiger Substanz bestehendes Gerüst. Angesichts der Thatsache, dass die Möglichkeit eines concentrisch radialfaserigen Wachsthums ohne nachweisbare Theilnahme und Mitwirkung irgend einer organischen, eiweissartigen Substanz statt hat, könnte man denken, dass dies auch bei den im thierischen und menschlichen Organismus sich unter pathologischen Verhältnissen bildenden Harnsteinen möglich sei. Einer von uns (Ebstein) hat durch die Untersuchung von sehr vielen so aufgebauten Harnsäure- und Uratsteinen, sowie von Oxalat-, Phosphat-, Carbonat-Harnsteinen u. s. w. gezeigt, dass thatsächlich in keinem derselben diese organische, eiweissartige Substanz vermisst wird. Die experimentell erzeugten Oxamidsteine liefern hierfür eine weitere Bestätigung und bieten auch insofern einen weiteren Fortschritt in der Erkenntniss, als sie wohl in unwiderleglicher Weise zeigen, dass dieses eiweissartige Gerüst, wie schon oben angedeutet, nicht secundär entsteht, indem etwa die eiweissartige Substanz in die primären, lediglich aus dem genannten Steinbildner bestehenden, Concremente eindringt. Wenn wir Genese und Entwickelung des Oxamidharnsandes und der grösseren Oxamidharnconcretionen, wie wir sie bei unseren Untersuchungen der betroffenen Organe Schritt für Schritt verfolgen konnten, übersehen, kann ein solcher Einwand, der angesichts des fertigen Harnsteins vielleicht denkbar ist, wie uns scheinen will, überhaupt nicht erhoben werden.

Fassen wir die Entstehungsgeschichte unserer Oxamidconcretionen kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes: Das Oxamid veranlasst in den Harnorganen und zwar anscheinend zunächst in den Drüsenepithelien der Nieren bezw. aber auch

in dem Uebergangsepithel der Harnorgane krankhafte Veränderungen, welche schliesslich ein Absterben der betroffenen Theile bewirken. Es ist anzunehmen, dass die Zellen und Gewebe, welche unter dem Einflusse des Oxamids Ernährungsstörungen erleiden bezw. der Necrose verfallen, schon in dieser Periode mit Oxamid imbibirt sind, und dass dieses nicht etwa später erst in das abgestorbene Gewebe eindringt, so dass lediglich das Auskrystallisiren des Oxamids erst in einer späteren Periode erfolgt (vergl. oben S. 98). Das abgestorbene Protoplasma färbt sich wie alle Eiweisssubstanzen bei der Behandlung mit Jod intensiv braungelb [1]), gibt aber keine Amyloidreaktion; es zeigt, wie bereits bemerkt wurde, die Eigenschaften des sog. Hyalins, einer Abart des pathologischen Produktes, welches man seit Laennec allgemein als Colloid bezeichnet hat. Das Oxamid krystallisirt bereits in diesen kleinsten Oxamidconcretionen radialfaserig, und diese Bildungen verhalten sich auf Dünnschliffen optisch wie Sphärolithe. Durch Aneinanderlagerung von ebensolchen Kugeln oder Kugelsegmenten bezw. der Kugelform sich nähernden Massen auf der einen Seite, und auch durch Apposition neuer concentrisch-radialfaseriger Schichten an eine einzelne oder in Gruppen vereinigte solcher Kugeln oder kugelartiger Massen wachsen die Oxamidconcremente immer nach dem angegebenen Typus. Der wirrkrystallinische Typus der Harnsteinbildung kommt dabei, soviel wir beobachtet haben, gar nicht in Frage. Versiegt das steinbildende Material, so hört das Wachsthum der Oxamidconcremente auf. Wenn aber nicht durch irgend einen Zwischenfall, so z. B. durch die experimentell erzeugte Steinkrankheit, der Tod des Versuchsthieres herbeigeführt wird, so dauert allem Anschein nach das Wachsthum der Oxamidharnsteine fort, bezw. findet die Bildung neuer Oxamidconcremente statt, natürlich wofern fortdauernd Oxamid weiter gefüttert und unter seinem Einfluss das geeignete eiweissartige Material für das, wie für die Entstehung so auch für das Wachsthum der Steine nothwendige Gerüst geliefert wird. Geschieht letzteres nicht oder in nur unzureichendem Maasse, so findet trotz der Ausscheid-

---

[1]) cf. Ebstein, Harnsteine S. 44.

ung des Oxamids durch die Nieren keine oder eine nur geringfügige Oxamidconcrementbildung statt. Das scheint uns der Grund zu sein, warum verschiedene Thiere, so z. B. Ziegen und Pferde unter sonst gleichen Verhältnissen geringe oder keine Harnsteine trotz reichlicher Oxamidfütterung bilden. Wir haben, abgesehen von Pyonephrosen, dieselben Folgezustände, welche sich bei der menschlichen Urolithiasis entwickeln, auch bei unseren Versuchsthieren, insbesondere bei Hunden und Kaninchen entstehen sehen, welche selbstredend auch bei ihnen im Stande sein können, das Befinden derselben schwer zu schädigen, bezw. auch den Tod herbeizuführen. Einen nachtheiligen Einfluss auf den Allgemeinzustand der Hunde sowie auch der Pferde, Ziegen, Kaninchen, sowie auch auf andere als die Harnorgane scheint das Oxamid nicht auszuüben. Die Magen- sowie auch die Darmverdauung wurden dadurch, soweit es sich übersehen liess, in keiner Weise gestört. Wie wir oben (S. 87) bereits angeführt haben, wirkt auch das reine Oxamid bei kleinen Säugethieren ziemlich stark giftig, ohne dass, was hier hinzugefügt werden soll, besondere anatomische Veränderungen als Grund dafür angeführt werden können. Vielleicht wirkt das Oxamid bei ihnen dadurch so rasch tödtlich, dass es bei seiner Ausscheidung durch die Nieren die Nierenpapille und die in ihr liegenden Harnkanälchen verstopft. Eine anscheinend verhältnissmässig grosse Menge Oxamid ging bei unseren Versuchsthieren unverändert mit dem Stuhle ab, und wir dürfen daraus schliessen, dass bei weitem nicht das sämmtliche, dem Magen einverleibte Oxamid, zur Resorption gelangt. In der Leber haben wir niemals krankhafte Veränderungen bei der makroskopischen Untersuchung gefunden. Auch die in einer Reihe von Fällen ausgeführte mikroskopische Untersuchung ergab in der Leber keine constanten Veränderungen. Ob Rundzellenanhäufungen, welche wir bei Hund VII in dem interstitiellen Gewebe der Leber fanden, auf Oxamid zurückzuführen sind, wagen wir bei dem vereinzelten Befunde nicht zu entscheiden. Oxamidausscheidungen liessen sich, wenigstens in Form von Krystallen, auch in der Galle nicht erkennen.

Das Oxamid wird mit dem Harn als Oxamid ausgeschieden, und wir haben seither immer angenommen (vergl. oben S. 91), dass

dasselbe auch als solches bei der Oxamidsteinbildung der wirksame Faktor sei.

Wir haben oben (S. 98) bereits die Ansicht vertreten, dass, wenigstens bei den Kaninchen, das Oxamid mit dem Harnwasser ausgeschieden werden dürfte. Das verfütterte Oxamid wird vom Darmkanal aus zum Theil resorbirt, während ein anderer Theil mit dem Koth ausgeschieden wird. Dass eine direkte Aufnahme des Oxamids durch die Lymphbahnen möglich ist, wonach seine Ausscheidung durch den Harn erfolgt, haben wir durch eine Reihe von Versuchen klar festgestellt. Wir gedenken auf diese Frage a. a. O., da sie ausser dem Rahmen dieser Arbeit liegt, zurückzukommen und begnügen uns mit der kurzen Anführung einiger hierher gehörenden Thatsachen:

1. Einer Maus wurde Oxamid in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel eingebracht. Nach ca. 36 Stunden wurde das Thier todt gefunden. Die Untersuchung der Nieren des Thieres ergab einen Oxamidpapilleninfarkt wie bei Fütterung der Mäuse mit Oxamid. 2. Einem Kaninchen wurde am Rücken Oxamid subcutan beigebracht. In dem Harn des Thieres liess sich noch 8 Tage später Oxamid in verschiedenen Krystallen nachweisen, u. a. noch einige Tage nachher Oxamid in Form von Sphärolithen. Daneben fanden sich sechsseitige aus kohlensaurem Kalk bestehende Tafeln[1]), welche sich bei Zusatz von Salzsäure unter starker Gasentwickelung lösten, während das Oxamid unverändert zurückblieb.

In Rücksicht auf die Schwerlöslichkeit des Oxamids sind wir von berufener chemischer Seite darauf aufmerksam gemacht worden, ob nicht etwa das in den thierischen Körper eingeführte Oxamid im Magendarmkanal durch Wasseraufnahme in das leicht lösliche oxaminsaure Ammoniak übergehe, und ob dieses nicht im Magen oder Darm resorbirt werde, um in der Niere, bezw. in den Harnwegen sodann durch Wasserabspaltung wieder in Oxamid umgewandelt und als solches ausgeschieden zu werden? Auf Grund von Versuchen müssen wir jedoch diese Möglichkeit als ausgeschlossen ansehen. Wir haben einen Hund in 26 Tagen mit 156 g reinem

---

[1]) cf. Robin et Verdeil, Chimie anat. et physiol. Atlas. Pl. III. i. Paris 1853.

oxaminsaurem Ammoniak (die Tagesdosis betrug im Mittel 6 g) gefüttert. Das Thier blieb dabei gesund. Der Urin reagirte während der Fütterung stark sauer. Im Sedimente desselben fanden sich keine Oxamidkrystalle, sondern Krystalle, die wir constant bei unseren Fütterungsversuchen mit Oxamethan und der Oxaminsäure — auf welche Untersuchungen wir gelegentlich einmal a. a. O. zurückzukommen gedenken — in dem Urin unserer Versuchshunde in grosser Menge zu beobachten Gelegenheit hatten und die, wie die chemische Untersuchung ergab, aus oxaminsaurem Kalk bestanden[1]. Wurde zu dem Urin der mit oxaminsaurem Ammoniak gefütterten Hunde Chlorcalcium hinzugesetzt, so entstand, ebenso wie in dem Urin der mit Oxamethan bezw. der mit Oxaminsäure gefütterten Hunde ein weisser Niederschlag, der Kalk enthielt und wie die Kalkbestimmung ergab, aus oxaminsaurem Kalk bestand. Es ergaben nämlich

0,6435 g des lufttrockenen Kalksalzes 0,3042 g Calciumsulfat, d. i. = 13,93% Calcium.

Oxaminsaurer Kalk enthielt nach Berechnung 13,89 % Calcium.

Daraus ergibt sich nun, dass das oxaminsaure Ammoniak ebenso wie das Oxamethan und die Oxaminsäure als oxaminsaurer Kalk, bezw. zum grössten Theil als Oxaminsäure mit dem Urin ausgeschieden wird, und dass also auch in dieser Richtung der Annahme, dass das Oxamid als solches resorbirt und durch die Harnorgane wieder ausgeschieden werde, keine Bedenken entgegenstehen. Dass das Oxamid im Thierkörper zersetzt wird, ist nicht erwiesen. Wir bemerken das mit besonderer Rücksicht auf die Untersuchungen von Schützenberger[2], welche ihn daran denken liessen, dass — was jetzt übrigens schon als widerlegt anzusehen ist[3] — die Harnstoff- und Oxamidgruppe im Eiweissmoleküle enthalten sei. —

Wir haben vorhin bereits angegeben, dass die bei unseren Versuchsthieren beobachteten Oxamidsteine von den kleinsten bis zu

[1]) Oelkers, L. Ueber Oxaminsäure. Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. XXII. S. 1566. Berlin 1889.

[2]) Schützenberger citirt nach Maly's Jahresbericht f. Thierchemie V (1875) S. 306. Wiesbaden 1876.

[3]) Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden 1891. S. 13.

den grössten sich aus Kugeln zusammensetzen, welche sich optisch wie Sphärolithe verhalten. Sie gleichen auch in dieser Beziehung völlig den die gleichen Strukturverhältnisse zeigenden und concentrisch radialfaserig aufgebauten Oxalat-, Phosphat- und kohlensauren Kalksteinen, welche unter krankhaften Bedingungen bei Menschen und Thieren entstehen [1].

Ueber die Bedingungen, unter denen die Sphärolithe, welche so häufig vorkommen, dass Lehmann [2] sagt: „Es dürfte kaum eine Substanz geben, bei welcher durch genügende Verdickung des Lösungsmittels und Beschleunigung der Krystallisation Sphärolithbildung nicht beobachtet werden könnte,“ sich entwickeln, sind wir im allgemeinen gut unterrichtet. Wir kennen bekanntlich seit langer Zeit die bei der Entglasung des Glases auftretende Sphärolithbildung. Bekanntlich hat Réaumur bereits im vorigen Jahrhundert darauf aufmerksam gemacht, dass Glas, wenn es längere Zeit hindurch in einer Verpackung von Asche und Sand in gleichförmigem Glühen erhalten wird, sich in eine porzellanartige, feinstrahlige, krystallinische Masse verwandelt.

Lehmann [3] sagt, dass die rasche Abkühlung die Bildung von Sphärolithen begünstigt und zwar sowohl wegen der damit zunehmenden Schnelligkeit der Krystallisation, wie auch wegen der mit sinkender Temperatur zunehmenden Viskosität der Flüssigkeit. Da sich beide Faktoren nicht trennen lassen, so bleibt es ungewiss, in wie weit dabei der eine oder der andere Faktor von Einfluss ist. Es fehlt nicht an Gelegenheit, die Sphärolithbildung unter den angegebenen Bedingungen bequem unter dem Mikroskope zu verfolgen und sich zu überzeugen, mit welcher Schnelligkeit hierbei Bildungen entstehen, welche ganz vollkommen dem Bilde der Dünnschliffe von Oxamidsteinen gleichen, wie sie der Leser auf Tafel IV, Fig. 8 abgebildet sieht. Der ganze Vorgang vollzieht sich in einzelnen Fällen in kaum mehr als einer Minute. Wir führen zur Erläuterung zunächst einige Beispiele von solchen Sphärolithbildungen bei organischen Verbindungen an, und zwar zunächst das Asparagin,

---

[1] Vergl. Ebstein, Harnsteine. S. 31, 32 und 33.

[2] Lehmann, O. Molekularphysik. Bd. I. Leipzig 1888. S. 350.

[3] l. c. S. 388.

welches, bis zu vollständiger Concentration in Eisessig gelöst und auf dem Objektträger in kleinen Tropfen rasch über einer Flamme verdampft, in Sphärolithen krystallisirt. Auch das Benzoin ($C_{14}H_{12}O_2$)[1], auf einem Objektträger mit einem Deckglase bedeckt, über einer Flamme überhitzt und rasch abgekühlt, krystallisirt in Sphärolithen. Man kann, wie schon bemerkt, dabei die Bildung zahlloser Sphärolithe bequem in kaum mehr als einer Minute sich vollziehen sehen und hierbei überdies, wie bei anderen dimorphen Körpern, die Bildung von kleinen und grossen Sphärolithen beobachten. Die ersteren sind sehr feinstrahlig, erscheinen im polarisirten Lichte grau und zeigen dabei ein sehr schönes Kreuz, während die grossen grobstrahlig und im Gegensatze zu den kleinen stabilen labil sind, d. h. die grossen (labilen) Formen werden bei vorsichtiger Erwärmung von den kleinen (stabilen) Formen aufgezehrt. Gleichzeitig kann man auch beobachten, dass, was allgemein bei der Sphärolithbildung und auch bei der Oxamidsteinbildung statt hat, die Ausbildung der Sphärolithe, sobald sie sich im Wachsthum berühren, gehemmt wird und unvollständige kugelförmige Bildungen entstehen.

Es handelt sich bei den eben erwähnten Fällen um die experimentelle Erzeugung von Sphärolithen aus organischen Verbindungen unter Mithilfe keiner anderen Substanz. So lehrreich diese Untersuchungen an sich sind, indem sie die günstigen Bedingungen, unter denen die Sphärolithe sich entwickeln, unserem Verständnisse näher rücken, so sind sie doch für unseren Zweck von untergeordneter Bedeutung. Hier handelt es sich besonders darum, ob aus den eigentlichen Steinbildnern Sphärolithe künstlich zu erzeugen sind, und insbesondere auch darum, den Antheil kennen zu lernen, welchen eiweissartige Körper an der Sphärolithbildung zu nehmen vermögen, bezw. zu versuchen, ob aus ihnen allein oder in Verbindung mit anderen Körpern Sphärolithe sich entwickeln können. Es würde uns zu weit führen, alle in dieser Beziehung angestellten Versuche hier ausführlicher zu erörtern. Es genüge hier zu erwähnen, dass Kuhlmann wohl zuerst mit Hilfe von albuminoiden Körpern

---

[1]) Vergl. betreffs der Krystallform dieses Körpers Walter Keith, Krystallographisch-optische Untersuchungen. Inaugural-Dissertation (unter Liebisch' Leitung). Göttingen 1889. S. 29.

(Gelatine), ferner von Gummi u. s. w. aus einer Reihe mineralischer Substanzen Sphärolithe künstlich erzeugt hat. Kuhlmann[1]) hat nämlich 1863 beobachtet, dass sich, wenn die Krystallisation von wohl krystallisirbaren Substanzen, wie z. B. von schwefelsaurem Zink, Magnesia, welche durch Beimengungen von Gummigelatine, Metalloxydhydraten u. s. w. eine syrupartige Beschaffenheit bekommen haben, hinreichend schnell vor sich geht, die auftretenden Kryställchen sich alsbald in schöne Sphärolithe verwandeln.

Das Verhältniss der colloiden zu den steinbildenden Substanzen der Harnsteine hatte übrigens schon vorher Rainey[2]) und haben nachher W. M. Ord[3]) und H. Vandyke Carter[4]) zum Gegenstande ausgedehnter Untersuchungen gemacht, bereits von dem richtigen Gesichtspunkte ausgehend, dass den colloiden Substanzen ein wesentlicher Antheil an dem Aufbau der Harnsteine zukomme. So verdienstlich und anregend diese Arbeiten, insbesondere die von W. M. Ord sind, so haben sie weder zu einem abschliessenden Urtheil über die Struktur der Harnsteine geführt, wie sie einer von uns (Ebstein) a. a. O. liefern konnte, noch waren sie im Stande, experimentell ausserhalb des Körpers Sphärolithe mit Hülfe von colloiden Substanzen und den harnsteinbildenden Substanzen darzustellen, welche nicht nur in der Geschichte der Oxamidsteine, sondern auch bei den unter pathologischen Verhältnissen beim Menschen und bei Thieren vorkommenden eine so grosse Rolle spielen. Dagegen sind diese Arbeiten von Interesse für den Aufbau der Harnsteine mit wirr krystallinischem Typus und ihren unvollkommen ausgebildeten Krystallformen, welche durch den hemmenden Einfluss besonders

1) citirt nach O. Lehmann a. a. O. S. 389.

2) Rainey, on the formation of shells etc. London 1858.

3) Ord, W. M., on molecular coalescence, and on the influence exercised by colloids upon the forms of inorganic matter. Quarterly Journal of microscop. science. Vol. XII. New series 1872, pg. 219 und on the influence of colloids upon crystalline form and cohesion with observations on the structure and mode of formations of urinary an other calculi. London 1879. Ueber letzteres Werk findet sich ein Referat von O. Lehmann in der Zeitschrift für Krystallographie und Mineralogie von Groth IV. S. 619—621. Leipzig 1880.

4) H. Vandyke Carter, the microscopic structure and mode of formation of urinary calculi. London 1873.

der colloiden Substanzen auf die Entwickelung regelmässiger Krystalle der Steinbildner erklärt werden können, wodurch dieser Gegenstand unserem Verständniss näher gerückt ist. — Das Desiderat für uns blieb, nachdem es uns gelungen war, durch Oxamidfütterung bei Thieren, aus Sphärolithen sich zusammensetzende Oxamidsteine mit einem aus einer Eiweisssubstanz bestehenden organischen Gerüste zu erzeugen, nunmehr auch zu versuchen, ob es möglich wäre, mit Hülfe der unter pathologischen Verhältnissen in Betracht kommenden Steinbildner bezw. auch des hier uns besonders interessirenden Oxamids künstlich solche Sphärolithe ausserhalb des Thierkörpers darzustellen. Aufmunternd waren in dieser Beziehung die unseren eigenen Aufgaben schon wesentlich verwandten Untersuchungen Harting's. Harting[1]) hat nämlich gefunden, dass bei Gegenwart von stickstoffhaltigen Verbindungen, wie Eiweiss oder Leim, der kohlensaure Kalk in Form von Sphärokrystallen niedergeschlagen wird, dass jedoch in der Consistenz ähnliche, aber stickstofffreie Substanzen, wie Gummi, keinen solchen Einfluss wie die stickstoffhaltigen ausüben, wenn man Calciumchlorid und Kaliumcarbonat in sie hineinbringt. Auf den Harting'schen Untersuchungen fussen die Untersuchungen von W. v. Nathusius über die Harting'schen Körperchen[2]). Es ist hier nicht der Ort, auf diese ausführlichen Versuchsreihen näher einzugehen. Jedoch mag die v. Nathusius'sche Auffassung betreffs der Entwickelung der Calcosphäriten, um welche es sich bei seinen Untersuchungen handelt, hier Platz finden, entspricht sie doch, wie es uns scheinen will, so ziemlich der Vorstellung, welche wir uns auf Grund unserer Thierversuche gebildet haben. v. Nathusius[3]) stellt sich vor, dass der sich in Kugelform niederschlagende kohlensaure Kalk dabei ein Gemenge mit dem im Medium enthaltenen Eiweiss bildet, und dass dieses Gemenge sich bei der durch Ansatz von aussen erfolgenden Grössenzunahme in

[1]) Harting, Recherches de morphologie synthétique sur la production artificielle de quelques formations calcaires organiques. Sonderabdruck aus d. Publikation der niederländischen Akademie der Wissenschaften. Amsterdam 1872.

[2]) W. v. Nathusius Untersuchungen über Harting'sche Körperchen. Sonderabdruck aus der Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie XLIX. 4. S. 602. Leipzig 1890. Hier finden sich auch eine Reihe von Literaturnachweisen.

[3]) v. Nathusius l. c. S. 630.

Schichten von verschiedener Lichtbrechung oder verschiedenem Kalk- resp. Eiweissgehalt sondert, und dass später der kohlensaure Kalk mehr oder weniger in radiär gerichteten Krystallnadeln ausgeschieden wird.“

Wichtige neue Gesichtspunkte lieferten neuerdings die Untersuchungen von Franz Hofmeister über die Darstellung von krystallisirtem Eieralbumin und die Krystallisirbarkeit colloider Stoffe. Es ist Hofmeister[1]) gelungen, das Eieralbumin in krystallinischem Zustande darzustellen. Er fand, dass dasselbe alsdann in Nädelchen krystallisirte, welche theils isolirt, theils in strahligen Aggregaten (Sphärolithen) auftraten. Er beobachtete auch öfter, dass sich die vorher entstehenden Globulithe d. h. bei mikroskopischer Untersuchung durchsichtige, das Licht einfach brechende, ziemlich grosse Kugeln oder Kugelaggregate ohne strahliges oder schaliges Gefüge von einem in ihnen vorhandenen krystallinischen Kern aus allmählich in Sphärolithe umwandeln, oder dass sie von den Krystallgruppen förmlich aufgezehrt werden.

Krystallisiren nun die Steinbildner auch in Form von Sphärolithen? Wir dürfen das für die harnsauren Salze bejahen.

Es ist uns nämlich in der That gelungen, und wir haben inzwischen darüber a. a. O. berichtet[2]), Urate in Form von Sphärolithen darzustellen. Bekanntlich haben die Dünnschliffe von Harnsteinen, in welchen die Harnsäure oder Urate als Steinbildner auftreten, eine nicht starke Wirkung auf das polarisirte Licht und zeigen das Kreuz der Sphärolithe nicht[3]). Wenn man indessen Harnsäure — sei sie chemisch rein oder nicht — oder Harnsäuresedimente, oder Gichttophi oder Harnsäure oder Urate, welche Harnconcrementen entnommen waren, mit einer stark verdünnten alkalischen Lösung z. B. von Aetznatron oder -kali, kohlensaurem Lithion, Dinatrium-

[1]) Hofmeister, Franz, Zeitschrift für phys. Chemie XIV. Bd. 2. Heft. S. 164. 1889, vergl. auch Harnack, E., Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Jahrg. XXIII. S. 3748. Berlin 1889.

[2]) Ebstein und Nicolaier, Ueber die künstliche Darstellung von harnsauren Salzen in der Form von Sphärolithen. Virchow's Archiv Band 123 (1891). S. 373.

[3]) Ebstein, Harnsteine S. 27.

phosphat, Ammoniak oder Piperazin (Widmann)[1]) löst, so entstehen kleine kugelige Bildungen bis zu 100 μ Grösse, welche bei der Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop bei gekreuzten Nicols 1. das rechtwinkelige schwarze Interferenzkreuz der Sphärolithe zeigen, dessen Arme den Polarisationsebenen der Nicol'schen Prismen parallel laufen und 2. farbige, concentrisch mit der Peripherie verlaufende Interferenzringe. Die von O. Lehmann als der Sphärolithbildung günstig gefundenen Bedingungen (vergl. oben S. 110) waren hier übrigens nicht vorhanden, denn bei unseren Uraten vollzog sich die Sphärolithbildung nicht unter starker Abkühlung, und es konnte somit auch weder von der damit zunehmenden Schnelligkeit der Krystallisation noch von der mit der sinkenden Temperatur zunehmenden Viscosität der Flüssigkeit die Rede sein. Unsere Uratlösungen zeigten keine zähe Beschaffenheit. Vielleicht ist die Ursache der Sphärolithbildung in unseren Fällen darin zu suchen, dass harnsaure Salze, wie die Niederschläge derselben in dem bekannten Uratsedimente des Harns zeigen, im allgemeinen schwer krystallisiren, und dass derartige schwer krystallisirende Körper, wenn sie krystallisiren, in der Regel zunächst in Form von Sphärolithen auftreten. Dass aber eine gewisse Zähflüssigkeit der Uratlösungen der Bildung der Sphärolithe nicht ungünstig ist, beweist die weitere von uns festgestellte Thatsache, dass wir gleichfalls Sphärolithe, und zwar sehr schöne, erhielten, wenn wir zur Lösung der Harnsäure schwach alkalische Lösungen, denen etwas frisches Hühnereiweiss zugesetzt war, benutzten. Es ist uns jedoch bis jetzt nicht gelungen, den Nachweis zu liefern, dass das Eiweiss wirklich in diese Sphärolithe übergegangen ist, d. h. dass diese Sphärolithe ein Eiweissgerüst haben. Bringt man nämlich zu diesen Sphärolithen einige Tropfen einer wässerigen, schwachen Piperazinlösung, so kann man unter dem Mikroskope verfolgen, wie die Sphärolithe allmählich und zwar von der Peripherie nach der Mitte zu, ganz wieder aufgelöst werden. Das Interferenzkreuz wird immer schwächer und verschwindet schliesslich ganz. Es bleibt dann ein, der Grösse und Gestalt der ursprünglichen Sphärolithe entsprechendes, farb-

---

[1]) cf. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. XXIII. S. 3718. Berlin 1890.

und strukturloses Gebilde zurück. Dasselbe Gebilde restirt aber auch nach der Auflösung der aus Harnsäure und verdünnter Natronlauge ohne Eiweisszusatz erzeugten Sphärolithe.

Mit Studien über künstliche Sphärolithbildung beschäftigt, haben wir gelegentlich auch Gebilde entstehen sehen, welche bis zu einem gewissen Grade Dünnschliffen von Harnsteinen ähnlich sind. Wenn wir nämlich eine kleine Menge sehr stark verdünnter Hühnereiweisslösung entweder für sich allein oder mit einer Spur Alkali (Natronlauge) versetzt, auf einem Objektträger verdunsten liessen, was wir gewöhnlich durch Erwärmung beschleunigten, so bildete sich von der Stelle aus, wo die Flüssigkeitsschicht am dünnsten war und die Verdunstung begann, also gewöhnlich vom Rande aus anfangend ein weissgrau gefärbtes, flächenförmig ausgebreitetes Gebilde, welches in der Regel in seinem Aufbau durchaus an den eines Amylumkornes der Kartoffelstärke erinnerte. Die auf diese Weise aus der verdünnten Eiweisslösung entstehenden derartigen Gebilde hatten ceteris paribus ein bei weitem zarteres Aussehen, als die, bei deren Entstehung gleichzeitig Alkali mitgewirkt hatte. Die letzteren zeigten unter dem Polarisationsmikroskop Doppelbrechung des Lichts und man sah an ihnen, anscheinend besonders dann, wenn die Verdunstung schnell vor sich ging, eine mehr oder weniger feine radiale Faserung der einzelnen Schichten, während an andern Stellen die Schichten sich aus kreisförmig angeordneten Nädelchen zusammensetzten. Durch Hinzufügung feiner in der Uratlösung unlöslicher Körperchen konnte man eine beliebig grosse Reihe von Kernen schaffen, um deren jeden sich eine grössere oder geringere Zahl von Schichten gruppirte. Wenn wir auf einem Objektträger sehr dünne alkalische Lösungen (ganz schwache Natronlauge) verdunsten liessen, entstanden Gebilde, welche den eben beschriebenen in ihrer Configuration in so weit ähnlich waren, als auch sie eine radiale Faserung und im allgemeinen auch eine gewisse concentrische Anordnung erkennen liessen. Indessen war nicht nur die letztere sehr unsicher ausgesprochen, sondern auch die radiale Faserung war weit weniger dicht und um vieles gröber. Wenn wir endlich Hühnereiweiss in offenen Petri'schen Schalen eintrocknen liessen, sahen wir fein concentrisch geschichtete kleine flache Ringe entstehen. — Wir haben auch diese elementaren Versuche gleich denen über künstliche Sphärolithbildung

aus Uraten hier anführen zu dürfen gemeint, weil sie einen gewissen Rückschluss auf die Bildung der Harnsteine und ihres concentrisch schalig radialfasrigen Aufbaues und insbesondere auch des Antheils gestatten, welchen Eiweisssubstanzen in dieser Beziehung haben können.

Unsere Versuche, aus Oxamid künstlich Sphärolithe darzustellen, haben einen befriedigenden Abschluss seither nicht ergeben.

Abgesehen von dem Interesse, welches wohl unsere Fütterungsversuche in theoretischer Beziehung beanspruchen dürfen, indem sie in manchen Punkten die Entstehung und das Wachsthum der unter pathologischen Verhältnissen entstehenden Harnsteine, sowie die dabei auftretenden anatomischen Veränderungen in den Nieren und den Harnwegen unserem Verständnisse näher rücken, lassen sich auch einige praktische Bemerkungen betreffs der ätiologischen Verhältnisse, sowie der klinischen Geschichte der Harnsteine im allgemeinen an die Ergebnisse unserer bei der Oxamidfütterung erzielten Resultate anknüpfen.

Wir haben durch Fütterung mit Oxamid bei unseren Versuchsthieren Harnsteine in überraschend schneller Zeit und nicht selten in grösserer Zahl erzeugt, und bei Hunden, welche wir zu unseren Experimenten am häufigsten verwendet haben, konnten wir ebenso wie bei Kaninchen finden, dass dieselben, wie aus den im vorigen Kapitel beigebrachten Belegen sich ergibt, mit grösster Regelmässigkeit sich entwickelten und gerade bei Hunden manchmal eine bemerkenswerthe Grösse erreichten. Wir haben bereits früher betont, dass wohl nur ein Theil des Oxamids, und zwar soweit es im Verdauungskanal löslich ist, in die Säftemasse aufgenommen wird, während ein anderer Theil des Oxamids mit dem Koth ausgeschieden wird. Dass das Oxamid im Thierkörper Zersetzungen erfährt, ist nicht erwiesen[1]), dagegen ist es nach unseren Versuchen zweifellos, dass Oxamid als solches mit dem Harn ausgeschieden wird. Auf seinem Wege durch den Thierkörper erzeugt das Oxamid gewisse Veränderungen. Wir haben keine Anhaltspunkte dafür, dass das Oxamid bereits etwa auf die

---

[1]) Vergl. oben S. 108 und die in der Berl. med. Gesellsch. (28. V. 1873) an einen Vortrag des Herrn Seligsohn sich anschliessende Diskussion zwischen dem Vortragenden und Herrn O. Liebreich. Berl. klin. Wochenschrift 1873, S. 416 und Seligsohn, Virchow's Archiv Bd. 64. 1875. S. 354.

Blutkörperchen oder auf andere Organe ausser den Harnorganen eine zerstörende Wirkung ausübt; dass dagegen auf die letzteren und zwar nicht allein auf die Nieren, sondern auch auf die Schleimhaut der Harnwege ein schädigender Einfluss des Oxamids besteht, das ist oben, wie wir hoffen, von uns in überzeugender Weise auseinander gesetzt worden. Wir zweifeln durchaus nicht, dass es gelingen kann, noch eine ganze Reihe anderer chemischer Verbindungen zu finden, welche, mit ähnlichen Eigenschaften wie das Oxamid ausgestattet, ebenso wie dieses im Stande sind, wenn sie bei Thieren verfüttert werden, gleichfalls Harnsteine zu erzeugen. Mehrere dahin gerichtete Bemühungen unsererseits sind bis jetzt ergebnisslos gewesen. Wir haben nämlich noch mit dem Oxanilid (Diphenyloxamid), welches wir der Güte des Herrn Professor Wallach verdanken, Fütterungsversuche bei Mäusen und einem Hunde angestellt.

Die Mäuse, welche davon ca. 2 g gefressen hatten, blieben am Leben. Ein Hund, der während 7 Tagen 65 g, und zwar an 6 Tagen je 10, am 7. Tage 5 g gefressen hatte, blieb ohne Krankheitserscheinungen. Der Urin des Hundes gab mit der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe einen geringen Eiweissgehalt, reducirte aber beim Kochen mit Fehling'scher Lösung dieselbe nicht. In dem Sediment des Urines fanden sich ausser Tripelphosphatkrystallen keine morphotischen Bestandtheile.

Wir haben oben (S. 5) gesehen, dass auch die Bestrebungen einzelner Beobachter (Studensky), welche darauf ausgingen, die Concretionen, welche sich um fremde Körper entwickelten, die in die Harnblase von Thieren eingebracht worden waren, durch Modificationen in der Ernährung der Thiere betreffs ihrer chemischen Zusammensetzung zu beeinflussen, von keinem Erfolge gekrönt waren und verstehen auch, wenn man sich die dabei eintretenden Verhältnisse überlegt, dass sie nicht wohl befriedigende Ergebnisse liefern konnten. Unsere Versuche haben zwar keinen Einfluss der Nahrung, aber doch und zwar einen völlig ungeahnten Einfluss der Einverleibung eines chemischen Körpers auf die Harnsteinbildung ergeben, welcher deshalb vielleicht ein um so grösseres Interesse hat, weil das Oxamid — ohne damit irgend eine Unterstellung betreffs der im thierischen Organismus vor sich gehenden Zersetzungen verbinden zu wollen — doch jedenfalls ein chemischer Körper ist, welcher den bei dem

Stoffwechsel sich bildenden sehr nahe steht. Man wird nämlich, ohne dass man nöthig hat, eine bestimmte Diathese, d. h. eine in der Constitution des Erkrankten begründete individuelle Prädisposition beschuldigen zu müssen, gestützt auf unsere Versuche, besonders auch eine Reihe von Thatsachen, welche betreffs des überwiegenden Vorkommens von Harnsteinen bestimmter chemischer Zusammensetzung in bestimmten Gegenden festgestellt worden sind, zu deuten versuchen dürfen, indem man auf die in den Thierkörper von aussen eingeführten Substanzen als auf einen dabei wirksamen und vielleicht nicht den unwichtigsten Faktor zurückgeht. Es ist völlig zweifellos, dass in manchen Gegenden, so z. B. in Aegypten, Indien u. s. w. die bei uns am häufigsten vorkommenden Harnsäure- bez. Uratsteine an Häufigkeit gegenüber den Oxalatsteinen zurücktreten. Manches drängt nun zu der Annahme, dass die Ernährung auf das dortige Vorwiegen der Oxalatsteine nicht ohne Einfluss ist. Eine Reihe von Thatsachen aus der menschlichen Pathologie spricht dafür. Ausserdem aber sprechen gewisse Erfahrungen, welche Bouley bei Thieren gemacht hat[1]), für den Einfluss, welchen die Ernährung auf die Bildung von Harnconcretionen ausübt. Bouley führt das Auftreten von Harnsand bei Kälbern sogar lediglich auf eine zu substantielle Ernährung zurück, in Folge deren es zu übermässiger Ausscheidung von Magnesiasalzen durch die Harnorgane kommt, wobei nach unserem Ermessen angenommen werden muss, dass diese Ausscheidung von Magnesiasalzen das für die Erzeugung von wirklichem Harngries nothwendige organische Material sich zu schaffen vermag, sofern sie dasselbe nicht bereits präformirt vorfindet. Bouley stützt diese Behauptung durch den Hinweis darauf, dass durch eine Aenderung des Regimens, d. h. die Unterdrückung der Substanzen, in welchen sich eine zu grosse Menge von Magnesiasalzen findet, und die Substituirung derselben durch Futter, welches mehr Wasser und weniger Erdphosphate enthält, das Verschwinden des Harngrieses, einer Affektion, welcher übrigens sehr viele Thiere erlagen, bewirkt wurde. Endlich mag hier noch als Beweis dafür, dass das Ernährungsmaterial bei der Steinbildung von Bedeutung ist, erwähnt werden, dass bei den oxalatreiches Futter fressenden Herbivoren

[1]) cf. Ebstein, Harnsteine S. 125.

gerade der kleesaure Kalk in Harnsteinen beobachtet wird. Auch Esser[1]) hebt, gestützt auf die Thatsache, dass in einigen Gegenden Harnsteine bei Thieren ungemein häufig, in anderen ganz ausserordentlich selten vorkommen, hervor, dass man sich von der Annahme, dass Futter und Getränke in ätiologischer Beziehung eine Hauptrolle spielen, nicht lossagen könne. Er betont dabei, dass man sich sehr gut vorstellen könne, wie gewisse Bestandtheile des Futters und Getränkes entzündliche Prozesse in den Nieren oder Harnorganen hervorrufen können, die das organische Gerüst zu den Harnsteinen liefern. Esser hat ferner einem von uns (Ebstein) aus seiner reichen Erfahrung mitgetheilt, dass er nur in den im S und SW von Göttingen gelegenen Bergdörfern (Esebeck, Knutbüren, Ossenfeld, Ellershausen, Settmarshausen) bei Hausthieren, vorzugsweise bei Ochsen, nur zweimal bei Pferden Harnsteine gefunden habe. Das Vieh wird in diesen Dörfern im Sommer meist mit Grünfutter und zwar vorzugsweise mit Rothklee, im Winter aber mit etwas Haferstroh und dem spärlichen aus dem Grase der Gärten gewonnenen Heu, besonders aber mit der hier sehr vortrefflich gedeihenden Esparsette gefüttert. Es stimmen die Esser'schen Beobachtungen über das seltene Vorkommen von Harnsteinen bei Pferden mit unseren eigenen oben (S. 62) mitgetheilten experimentellen Erfahrungen.

Sehen wir nun die Angaben an, welche in dieser Beziehung betreffs der menschlichen Harnsteine gemacht worden sind, so ist bekannt, dass gerade für die Entstehung von Oxalatsteinen namhafte Beobachter, wie Aberle, Cantani, Primavera, S. Rosenstein die Einverleibung von oxalsäurehaltigen Nahrungsmitteln und Medicamenten beschuldigt haben.

Unter den hier in Frage kommenden Nahrungs- und Genussmitteln seien besonders erwähnt die Pflanzen aus der Familie der Polygoneae Juss. namentlich Rumex acetosa u. s. w., die in Italien überaus häufig und im Uebermass genossenen Liebesäpfel (Tomaten), sowie ferner nach den Untersuchungen von Primavera die hellen Endivien, Spinat, Portulak, Mangold, Carotten, Pastinak, Petersilie, Sellerie, Fenchel, Kardendistel und grüne Bohnen. Cantani führt unter den

1) Esser, thiermedizinische Rundschau. Bd. 3. 1888. Nr. 1. S. 7.

oxalsäurehaltigen Arzneimitteln als die wichtigsten Rhabarber, Scilla, Enzian, Saponaria, Baldrian, Flieder und Zimmt an. Herr Prof. S. Rosenstein in Leyden hat einem von uns (Ebstein) am 6. XII. 1883 brieflich mitgetheilt, dass er persönlich in zwei Faktoren der holländischen Lebensweise die Hauptbedingungen für die in den besseren Klassen Hollands häufig vorkommenden Nierensteine sehe: nämlich in dem reichen Genuss von frischem oxalatreichen Salat und vielem Rothwein. — Aus unseren Versuchen ist hervorgegangen, dass wenn gleichzeitig Oxamid und Oxalsäure gefüttert werden, auch die letztere an dem Aufbau der Harnconcremente sich betheiligen kann (vergl. Hund VII S. 36), aber nicht muss (vergl. Hund IX S. 42 u. 74). Neuerdings hat James Johnston[1]) gelegentlich einer Discussion in der Royal med. and chirurg. society die Salzarmuth der Nahrung mit Wahrscheinlichkeit als einen Grund hervorgehoben, welcher der bei den Eingeborenen in Süd-China so häufig vorkommenden Harnsteinbildung Vorschub leiste, und dabei bemerkt, dass die dort ansässigen Europäer, welche sich natürlich das Salz nicht versagen, vielleicht aus diesem Grunde weniger disponirt sind, an Blasensteinen zu erkranken. Im Trinkwasser, welches analysirt worden war, liess sich nichts Besonderes nachweisen. Unter allen Umständen muss aber betont werden, dass neben den das Auftreten der sog. Steinbildner begünstigenden Substanzen durch sie oder anderweitig das für die Bildung des organischen Gerüstes der Harnsteine erforderliche eiweissartige Material geschafft werden muss, wenn sich wirkliche Concremente in den Harnorganen entwickeln sollen. Dass der Bildung solchen eiweisshaltigen Materials auch durch die Oxalsäure Vorschub geleistet wird, glauben wir annehmen zu dürfen, da, wie wir demnächst a. a. O. zu zeigen gedenken, durch die lange Zeit hindurch fortgesetzte Einverleibung kleiner Gaben von Oxalsäure und Oxamid in dem Thierkörper hochgradige nephritische Veränderungen bedingt werden, welche wir auf letzteres zum mindesten nicht allein beziehen möchten. Uebrigens dürfte es zum mindesten als höchst wahrscheinlich anzusehen sein, dass in einem mehr oder weniger grossen Bruchtheil der Fälle von Oxalatsteinen, und zwar wohl immer da, wo Harnsäure und Calcium-

---

[1]) Citirt nach dem Referat in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1890, pg. 360. Nr. 17.

oxalat gleichzeitig in den Concrementen als Steinbildner auftreten, die Harnsäure den wesentlicheren Antheil an der Bildung des organischen Gerüstes hat, schon deshalb, weil sie beständig in grösserer Menge im Thierkörper gebildet wird als die Oxalsäure.

Wer eine grosse Menge von Kranken beobachtet hat, welche an Harnsäure- und Uratsteinen leiden, dem wird vielleicht aufgefallen sein, dass die Entleerung derselben nicht selten schubweise erfolgt, und dass sehr viele dieser Kranken, wofern nicht etwa entzündliche Prozesse der Harnorgane ihnen dauernde Beschwerden machen und Krankheitssymptome veranlassen, in der Zwischenzeit anscheinend völlig gesund sind und einen von abnormen Beimengungen freien Harn entleeren. Gelegentlich ereignet es sich dann, dass oft ganz unvermuthet, manchmal auch ohne alle Nierenkoliken — letzteres gilt besonders von den Menschen, welche öfter schon solche Steine entleerten — eine ganze Hand voll Steine oder wenigstens mehrere auf einmal entleert werden. Wir erinnern in dieser Beziehung an die analogen Beobachtungen von B. C. Brodie. Derselbe sagt in seinen bekannten „Vorlesungen über die Harnwerkzeuge“[1]): „Häufig werden Sie von Personen zu Rathe gezogen werden, welche eine kleine Menge harnsaurer Steine hintereinander entleeren“. Diese Steinentleerung kann, wie einer von uns a. a. O. betont hat, von einer mehr oder weniger starken renalen Albuminurie, wobei wir aber organisirte Formbestandtheile im Harn vermissten, begleitet sein, welche nach einiger Zeit wieder verschwindet, um nachher mit erneutem Abgange von solchen Nierensteinen wiederzukehren. In ähnlicher Weise, ohne dass zwischendurch irgendwelche in die Augen fallende Symptome seitens der Harnorgane bestanden, sieht man auch den Abgang von kleesauren Kalksteinen nicht selten unerwartet auftreten. Es besteht hier lediglich der Unterschied, dass gewöhnlich nur ein solches Concrement abzugeben pflegt und dass, wie schon Brodie[2]) vollkommen der Sachlage entsprechend hervorgehoben hat, die Bildung dieser Art von Steinen bei weitem seltener sich wiederholt, als die der harnsauren Steine. Die Gründe, warum das der Fall ist, zu ermitteln, ist bis

---

1) Aus dem Englischen. Weimar 1833. S. 1510.

2) a. a. O. S. 152.

jetzt noch nicht möglich gewesen. Diese Oxalatsteine haben meist typische Formen, es sind theils sogenannte glatte Hanfsamen oder rauhwarzige Concremente, die man in nicht zutreffender Weise als maulbeerförmig zu bezeichnen pflegt. In offenbar sehr seltenen Fällen können auch anders gestaltete Oxalatconcrementchen durch die Harnröhre entleert werden, welche in ihrer äusseren Erscheinungsweise vollkommen das Bild eines regellosen Aggregates von Krystallen darbieten, welche aber nichtsdestoweniger ein diesen Krystallen in Form und Grösse vollkommen entsprechendes eiweissartiges Gerüst darbieten, so dass es sich auch hier sicher nicht um ein einfaches Aggregat von Krystallen, sondern um ein wirkliches Kalkoxalatconcrement handelt. Als Beleg mag folgender Fall gelten, welchen wir, da uns analoge Beobachtungen nicht bekannt geworden sind, und weil er auch für die Geschichte der Oxalatsteine interessant ist, hier beiläufig anführen wollen.

Herr F. E., Kaufmann, 42 Jahre alt, aus H. war vom 28. Februar bis 6. März 1889 in der hiesigen Privatklinik in der Beobachtung von einem von uns (Ebstein). Patient hat 12 Jahre in New-York gelebt und dort ein sehr arbeitsreiches Leben geführt. Seit 1 Jahr ist er in Europa. Syphilitisch war er nicht. Als junger Mann hat er 1860 einen lange anhaltenden Tripper gehabt. Aus den mir zur Verfügung gestellten Notizen seines New-Yorker Arztes (Dr. Gerster) entnehme ich anamnestisch, dass von dem Patienten 1868 eine Reihe von Harnsteinchen, über deren chemische Zusammensetzung nichts angegeben ist, entleert worden sind; ferner, dass er den Kranken späterhin und zwar Ende 1883 wegen Oxalurie, sowie wegen Verdauungsbeschwerden und nervöser Störungen behandelt habe, und dass von ihm der Patient im April 1884 wegen Hämorrhoidalknoten operirt worden sei. Aus der Anamnese mag noch folgendes nachgetragen werden. Der Grossvater mütterlicherseits und die Mutter litten an Gicht, zwei ältere Brüder und eine ältere Schwester haben seit kurzer Zeit an Anschwellungen der Gelenke zu leiden. Patient wird an seinem jetzigen Aufenthaltsorte viel von gichtischen Beschwerden heimgesucht, er hat eine Auftreibung am rechten Zeigefinger zwischen erster und zweiter Phalanx. Vor 5 Wochen hatte der Kranke einen rechtsseitigen Nierenkolikanfall zu überstehen, wonach er ein Concrementchen ent-

leerte, welches die Gestalt eines stumpfen Winkels hatte, dessen Schenkel anscheinend aus einem regellosen Aggregat von Krystallen, welche hellbräunlich gefärbt und stark glänzend waren, gebildet zu sein schienen, keineswegs aber den Eindruck eines Oxalatconcrementes machte. Die Länge des einen Schenkels betrug 4 mm, die des anderen 3 mm, der Abstand der freien Enden beider Schenkel betrug 6 mm, das specifische Gewicht des kleinen Concrements war 1,77, das absolute Gewicht des Steines 0,011 g. Der Härtegrad schwankte zwischen 2 und 3, näherte sich aber mehr 3. Die chemische Untersuchung des Concrementchens durch Dr. Oelkers ergab, dass es lediglich aus Kalkoxalat bestand. Zur Anfertigung eines Dünnschliffes war das Material zu gering. Dagegen wurde ein Theil des kleinen Concrements mit verdünnter Salzsäure behandelt. Es blieb ein aus einer eiweissartigen Substanz bestehendes Gerüst nach Lösung des oxalsauren Kalkes zurück. Dasselbe hatte vollkommen die Form des betr. Concrementstückchens, welches ungefähr einen der geschilderten Schenkel desselben umfasste. Das weiche Gerüst wurde in Celloidin eingebettet und die daraus angefertigten Präparate mit Boraxcarmin gefärbt. Die Untersuchung derselben ergab, dass die peripherisch gelegenen Theile dieses Gerüstes von theils zusammenhängenden, theils discontinuirlich angeordneten kleineren und grösseren Kreissegmenten begrenzt waren, deren convexe Fläche nach der Peripherie sah und deren concave Fläche an einzelnen dieser Kreissegmente mit einer schmalen Schicht radiärgestreifter Substanz besetzt war. Während die Wand aller dieser Kreissegmente eine sehr feine, scharf hervortretende parallele Schichtung zeigte und durch die Tinktionsflüssigkeit ziemlich intensiv gefärbt war, zeigte der radiärgestreifte Saum und die zwischen diesen peripherischen Schichten gelegene Substanz sich nur wenig tingirt und war theils mehr oder weniger stark granulirt, theils reticulär angeordnet, theils bildete sie völlig homogene, hyaline Schollen, in welchen, besonders in ihren peripherischen Schichten, eine Reihe von ovalen, granulirten, gelbröthlich tingirten Kernen, ähnlich wie es einer von uns (Ebstein) auch bei anderen Oxalatsteinen in seinem Buche über die Harnsteine (S. 52) beschrieben hat, lagen[1]). Es mag hier noch ausdrücklich

[1]) Vergl. Ebstein, Harnsteine Taf. III. Fig. 6a—c.

bemerkt werden, dass in der das organische Gerüst unserer Oxamidsteine zusammensetzenden eiweissartigen Substanz niemals solche kernartige Bildungen beobachtet worden sind.

Besonders die Sorge wegen dieses Harnsteines führte den Patienten hierher. Derselbe wog 154 Pfd., klagte über rheumatoide Schmerzen in den Muskeln und dyspeptische Beschwerden. Die Untersuchung des Harnes, der immer sauer, eiweiss- und zuckerfrei war, ergab folgendes Resultat:

Datum	24stündige Harnmenge	Spec. Gew.	Harnstoff (n. Liebig) in 24 Std.	Phosphorsäure in 24 Std.	Harnsäure in 24 St.			Bemerkungen
					nach Heintz best.	n. Fokker best. ohne Corr.	n. Fokker best. mit Corr.	
	ccm		g	g	g	g	g	
28/2.–1/3.	1300	1027	21,67	3,640	0,7683	0,9813	1,1628	An allen Tagen gleichmässige, gemischte Diät.
1/3.—2/3.	1290	1028	22,30	3,315	0,7303	0,9296	1,1159	
4/3.—5/3.	1200	1029	22,68	3,564	0,5726	0,8531	1,0265	Massage der gesammten Muskulatur.
5/3.—6/3.	935	1035	18,90	3,430	0,6116	0,7737	0,9133	Ebenso u. ausserdem 3/4 Flaschen schweren Rothwein und 3 Glas Pilsener Bier.

Oxalatkrystalle fanden sich nicht in dem Harn. — Aus einer brieflichen Mittheilung des Patienten vom 26. Juni 1890 ergibt sich, dass weitere Abgänge von Harnsteinen seither nicht mehr eingetreten sind.

Diese schubweise, oft ganz plötzlich und unvermuthet auftretende Entleerung von häufig mehreren Harnsäure- bezw. von, gewöhnlich solitären, Oxalatsteinen lässt uns natürlich daran denken, dass eine schnelle Entwickelung der Concremente zum mindesten möglich ist. Es wird demnach auch anzunehmen sein, dass die Bedingungen für die Entstehung der Harnsteine bei ein und demselben Individuum nicht immer in gleicher Weise vorhanden sind. Unsere Thierversuche haben gelehrt, dass, wenn einmal durch

die Oxamidfütterung die Bedingungen für die Bildung von Harnsteinen gegeben sind, dieselben sich ebenso schubweise und zwar in kurzer Zeit bezw. auch in grösserer Zahl bei manchen Thierspecies, vornehmlich bei Hunden, entwickeln können. Wir werden auch auf Grund unserer Versuche verstehen können, unter welchen Umständen letzteres der Fall ist. Es hängt dies offenbar davon ab, dass nicht an einer, sondern an mehreren Stellen der Niere beziehungsweise der Harnorgane die aus unseren Versuchen sich ergebenden für die Entwickelung und das Wachsthum der Harnsteine erforderlichen Vorbedingungen gesetzt werden und — wofern die Steine ein erheblicheres Volumen gewinnen sollen — auch für eine gewisse Zeit erhalten bleiben. Es muss also zur Erklärung einer grösseren Zahl grösserer Harnsteine nicht nur die Anwesenheit des betreffenden Steinbildners in genügender Menge, sondern vornehmlich auch des Materials an eiweissartiger, zur Gerüstbildung geeigneter Substanz vorausgesetzt werden. Versiegt die letztere, so hört die Steinbildung auf. — Was die Schnelligkeit der Harnsteinbildung anlangt, so ergeben sich bei unseren Versuchsthieren betreffs der Oxamidconcremente, wie wir im 2. Kapitel ersehen haben, durchaus präcise Anhaltspunkte. Diese Verhältnisse lassen sich begreiflicherweise nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, wenngleich sie auch nach dieser Richtung hin eine gewisse Perspective eröffnen. Pfeiffer[1]) kam auf Grund seiner oben (S. 7 u. flgde.) erwähnten Versuche zu dem Schlusse, dass man die Wachsthumsperiode eines harnsauren Nierensteines von der Grösse einer Erbse auf etwa 4 bis 5 Monate annehmen dürfte. Abgesehen von den bereits oben (S. 15) von uns gegen die Analogien der Pfeiffer'schen Concremente mit den Harnsäure- bezw. Uratsteinen des Menschen geltend gemachten Bedenken glauben wir, dass schon um deswillen bei beiden verschiedene Verhältnisse vorliegen, weil es sich bei den letzteren bekanntlich um einen concentrischradialfaserigen Aufbau, bei ersteren aber um eine Concretion mit wirr krystallinischem Charakter handelt. — Um die Aetiologie der unter pathologischen Verhältnissen bei Menschen und Thieren, insbesondere auch der von

---

1) Pfeiffer, Verhandlungen des mediz. Congresses V. S. 451. Wiesbaden 1886.

Ernährungsverhältnissen, deren wir eben gedachten — oxalatreiche Nahrung oder oxalatreiches Futter, an Magnesiasalzen reiches Futter (Bouley) — unabhängig sich entwickelnden Harnsteine zu erklären, wird es im concreten Falle nothwendig sein, zu ermitteln, woher die Steinbildner kommen, und woher das organische Gerüst stammt. Die erstere Frage hat mit Ausnahme der seltenen Fälle, wo es sich um Steinbildner handelt, welche im normalen oder sich zersetzenden Harn fehlen, z. B. bei den Cystinsteinen, insofern keine generellen Schwierigkeiten, als die betreffenden Steinbildner entweder im Harne präformirt vorhanden sind, oder durch Zersetzung bezw. Umsetzung im Organismus des Menschen und der Thiere erfahrungsgemäss gebildet werden können. Ob zur Steinbildung die unter normalen Verhältnissen im Harn vorhandene Menge der als Steinbildner auftretenden Substanzen genügt, oder ob dazu etwas besonderes (Diathese) nothwendig ist, darauf wollen wir später nochmals zurückkommen. Die Herkunft des eiweissartigen Gerüstes der Harnsteine im concreten Falle zu erforschen — die zweite Frage, welche uns in ätiologischer Beziehung zu beantworten obliegt — ist in der Regel in den Fällen leicht zu lösen, bei denen entzündliche, der Diagnose zugängliche Prozesse in den Harnorganen sich entwickelt haben, in deren Gefolge erfahrungsgemäss häufig Harnsteine zu entstehen pflegen. Weit grössere Schwierigkeiten finden sich dann, wenn solche Prozesse in den Harnorganen nicht vorhanden sind. Im allgemeinen lässt sich aber annehmen, dass in dreifacher Weise das zur Bildung der Harnsteine erforderliche eiweissartige Material in den Harnorganen geschafft werden kann, nämlich 1. dadurch, dass die betreffenden Steinbildner sich, wie dies das Oxamid bei unseren Thierversuchen gethan hat, das zum Aufbau der Harnconcremente erforderliche eiweissartige Material selbst schaffen, indem sie entzündliche oder necrotisirende Prozesse in den Harnorganen erzeugen, sowie 2. dadurch, dass das organische Gerüst sich auf der Grundlage anatomisch gleichartiger Prozesse entwickelt, welche aber nicht durch die Steinbildner selbst, sondern auf infektiöser Basis erzeugt wurden, wobei freilich — das darf man heute wohl mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen — in beiden Fällen chemische Körper wirksam sind, die auf das Protoplasma des thierischen Organismus insbesondere aber auf das der Harnorgane

eine toxische Wirkung haben. Der dritte für die Beschaffung des zum Aufbau der Harnsteine nothwendigen eiweissartigen Materials in Frage kommende Modus dürfte eine Combination der unter 1. und 2. erwähnten Prozesse sein. Die spärlichen Erfahrungen, welche über die Beziehungen zwischen Infektionskrankheiten einerseits und Harnsteinbildung andererseits bis jetzt vorliegen, sind von einem von uns (Ebstein) gesammelt worden, und es wurde bei dieser Gelegenheit insbesondere auch darauf hingewiesen, dass sich auch im Gefolge von Infektionskrankheiten Harnsteine in ziemlich acuter Weise entwickeln können[1]). Indem wir auf die a. a. O. mitgetheilten Ausführungen hier näher einzugehen unterlassen, scheint es uns nicht ohne Interesse, auf die Erfahrungen hinzuweisen, welche während der Influenzaepidemie des Winters 1889/90 von einem von uns (Ebstein) betreffs der Beziehungen der sogen. harnsauren Diathese bezw. der Harnsäuresteine zu der Influenza gemacht worden sind. Es handelt sich um 2 Beobachtungen. Der erste dieser Fälle betraf einen 55 Jahre alten Herrn aus Hannover, welcher einen von uns (Ebstein) am 25. Februar 1890 consultirte. Der Patient, ein grosser, kräftig gebauter Mann von blasser Gesichtsfarbe wog 160 Pfund. Der Vater desselben hat an Gicht gelitten. Patient hatte oft über rheumatische Beschwerden zu klagen, hat aber nie einen ausgesprochenen Gichtanfall gehabt. Vor ungefähr 3 Jahren entleerte Patient zum ersten Male, offenbar aus Harnsäure bestehende, Harnsteine. Am 14. Januar 1890 wurde Patient von der epidemisch herrschenden Influenza befallen, welche ihn ungefähr 3 Wochen lang ans Bett fesselte. 5—6 Tage nachdem das die Influenza begleitende Fieber vorüber war, wurde eine grössere Reihe bis kirschkerngrosser, glatter Harnsäuresteine entleert. Zwischen dem ersten Steinabgang und dem diesmaligen waren keine Harnsteine entleert worden.

Der zweite Fall betraf einen 67 Jahre alten Kaufmann aus Braunschweig, dessen Bruder, der selbst Arzt ist, mir eine Reihe von Angaben über den seitherigen Krankheitsverlauf gemacht hat. Danach war Patient bei sehr mässigen Lebensgewohnheiten bis zum Oktober 1889 gesund, wo sich eine schmerzhafte Nierenkolik ein-

[1]) Ebstein, Harnsteine S. 186 u. folgende

stellte, welche im Verlauf von 8 Tagen mit dem Abgang von seiner Schilderung nach harnsauren Concretionen mit dem Urin endete. Nachher erholte sich Patient und blieb wohlauf, bis ihn im Beginn des Januar 1890 die Influenza heimsuchte. Dieselbe brachte den Kranken in 14 Tagen sehr herunter. Während er von derselben sich zu erholen anfing, entwickelte sich Ende Januar 1890 ein ausserordentlich heftiger Anfall von Nierenkolik, welcher wie der erste auf der linken Seite sass, und mit dem Abgange eines gelb gefärbten Uratconcrements endete, welches die Form einer kleinen Kaffeebohne hatte. Dasselbe besass eine glatte Oberfläche, war 1 cm lang und 4—5 mm breit. Ausserdem ist in dieser Zeit verschiedentlich Harnsäuregries abgegangen. In der Familie des Patienten findet sich weder Gicht noch Steinkrankheit, auch leidet er selbst nicht an gichtischen Beschwerden. Anfang Mai 1890 hatte Patient sich von den schweren Anfällen von Influenza und der Nierensteinkolik völlig erholt. Als der Kranke sich am 3. Mai 1890 hier vorstellte, erschien er als ein für sein Alter sehr gut conservirter Mann. Er hat augenblicklich keine Klagen und die Untersuchung hat ausser einer starken Empfindlichkeit auf Druck von der vorderen Bauchfläche aus nach der rechten Niere zu und einer Verstärkung des 2. Carotidentons nichts Auffälliges ergeben. Patient stellte sich am 16. Juni 1890 nochmals hier vor. Er hatte eine dreiwöchentliche Kur in Karlsbad, welche ihm hier empfohlen wurde, mit gutem Erfolg gebraucht. Ueber einen „kleinen" Druck in der Nierengegend klagte er immer noch.

Diese Beobachtungen sind nicht die einzigen, wo gewisse Beziehungen zwischen Influenza und Harnsäuresteinen wahrgenommen wurden. Alison[1]) sagt: „Individuen, welche an Concretionen in den Harnwegen leiden, werden bisweilen von Anfällen von Nierenkolik ergriffen, wenn sie unter dem deutlichen Einflusse der Grippe sich befinden. In anderen solchen Fällen zeigt die Grippe eine schleichende oder deutliche chronische Form, von der die Kranken erst nach Ausstossung der Steine befreit werden. Alison berichtet über drei solche Fälle. Immer handelte es sich dabei um Individuen, welche offenbar unter dem Einflusse der gichtischen Diathese standen.

1) Alison, Mémoire sur les symptomes et les complications de la grippe. Archiv. génér. de médecine. Mai 1890, pg. 572.

Alison gibt überdies an, in den letzten 3 Jahren 12 Beispiele gesammelt zu haben, welche den ätiologischen und symptomatologischen Zusammenhang des Harngrieses mit der Grippe zeigten. Alison fasst seine Erfahrungen dahin zusammen, dass man stets, wenn bei einem zu Harnsteinbildung neigenden Individuum Grippeanfälle hinter einander oder Symptome chronischer oder schleichender catarrhalischer Reizung auftreten, von vornherein die Anwesenheit von Harngries argwöhnen und den Kranken demgemäss untersuchen müsse. Dieser Zusammenhang zwischen Grippe und Harnsäuresteinen rückt nach Alison's Ansicht unserem Verständniss näher, wenn wir uns die Constitution des Harns in solchen Fällen ansehen. Leider konnten über diesen Punkt in den von einem von uns (Ebstein) beobachteten und oben berichteten Fällen, da seit der Grippe und dem Abgang der Steine einerseits und der hiesigen Beobachtung andererseits ein längerer Zeitraum lag, keine Beobachtungen angestellt werden. Alison[1]) schildert den Harn in seinen Fällen als spärlich, Neigung zur Sedimentbildung zeigend, von hohem specifischen Gewicht; Alison fand in dem Harn 0,6 g bis 1,8 g Harnsäure, ferner modificirten Gallenfarbstoff und Urobilin, ausserdem constatirte er Peptonurie und in schweren Fällen bisweilen Eiweiss. Uebrigens hat bereits Graves[2]) während der Influenza eine ähnliche Beschaffenheit des Harns gefunden, wie bei arthritischen Affektionen, indem er roth gefärbt sei, nach Verlauf einiger Stunden ein Sediment niederschlage, und das Gefäss, in welchem er steht, mit einem blassrothen Häutchen überziehe. Diese Beschaffenheit behalte der Harn in unglücklichen Fällen bis zum Tode bei. Auch in anderen Epidemien ist eine ähnliche Beschaffenheit des Harns aufgefallen. So berichtet über die grosse in den Jahren 1857/58 herrschende Influenza-Epidemie Dr. Hauff in Kirchheim[3]), dass der Harn bei sämmtlichen Grippekranken und bei nicht wenigen eine Reihe von Tagen hindurch, obgleich die Krankheit nur in seltenen Fällen den gastrischen

1) Alison l. c. pg. 587.

2) Graves. Klinische Beobachtungen. Deutsch von H. Bressler. Leipzig 1843. S. 80.

3) Hauff, Medizinalbericht aus dem Oberamte Kirchheim vom 1. Juli 1857 bis 30. Juni 1858. Würtemberg. med. Corresp.-Bl. 1858. Nr. 38. S. 303.

Charakter zeigte, stark gefärbt, von einer trüben, jumentösen Beschaffenheit, dem Lehmwasser ähnlich war und viel harnsaure Salze absetzte. Aehnliches berichtet Prof. O. Köstlin[1]) aus derselben Epidemie. Der Urin war sehr concentrirt, trübe und bildete nach kurzem Stehen sehr starke, rothe, harnsaure Sedimente. Complicationen mit Harnsteinbildung bei der Influenza erwähnen indessen weder Graves noch Hauff und Köstlin. Es ist also anzunehmen, dass in den Grippefällen, bei oder unmittelbar nach welchen von den Patienten Harnsteine entleert werden, besondere, vielleicht individuelle Verhältnisse vorhanden sein dürften, welchen durch das Auftreten der Grippe in irgend welcher Weise Vorschub geleistet wird, vielleicht dadurch, dass durch das Influenzagift in den Nieren als einem locus minoris resistentiae durch Absterben protoplasmatischer Massen Material für das organische Gerüst der Harnsteine geschafft wird. Jedenfalls aber vermögen wir nicht zu glauben, dass hier ein zufälliges Zusammentreffen vorliegt, insbesondere nachdem auch Přibram[2]) im Anschlusse an leichte Influenzaerkrankungen bei mehreren echten Podagristen typische Gichtanfälle eintreten sah. Wir meinen auch, dass nach solchen Beobachtungen der Angabe v. Jürgensen's[3]), dass durch Influenza Podagra geheilt worden sei, wenigstens keine allgemeine Bedeutung zugeschrieben werden darf. — Bevor wir diese Bemerkungen über die Beziehungen zwischen Infektionskrankheiten und Harnsteinbildung verlassen, muss noch die Frage beantwortet werden, ob bestimmte Steinbildner sich bei den auf infektiöser Basis entstehenden Harnsteinen allein oder wenigstens vorzugsweise betheiligen. In dieser Beziehung lässt sich wenigstens so viel aussagen, dass es sich in diesen Fällen, besonders aber bei den im Gefolge infektiöser Catarrhe der Harnwege entstehenden Concrementen aus bekannten und hier nicht weiter zu erörternden Gründen gewöhnlich um Phosphatsteine handelt, dass aber selbstredend schon a priori nichts dagegen

---

1) Köstlin (Stuttgart), Uebersicht der Krankheiten, welche während des Jahres 1858 zu Stuttgart geherrscht haben. Ebendas. 1859. Nr. 24. S. 189.

2) Přibram. Ueber Influenza. Sonder-Abdr. a. d. Prager med. Wochenschrift 1890. Nr. 10 und 11. S. 24.

3) v. Jürgensen, Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Leipzig 1886. S. 332.

einzuwenden ist, dass bei Anwesenheit eines zum Aufbau des organischen Gerüstes geeigneten Materials auch andere disponible Steinbildner, insbesondere auch die Harnsäure sich ganz oder theilweise an dem Aufbau der Harnsteine betheiligen können. Natürlich kann, die Anwesenheit des zum Aufbau der Harnsteine nothwendigen eiweissartigen Materials vorausgesetzt, der wenn auch wie bei acuten Infektionskrankheiten nur zeitweise, durchaus nicht absolut, sondern nur relativ, d. h. im Verhältniss zum Harnwasser, vermehrte Harnsäuregehalt des Nierensecrets der Bildung von harnsauren Steinen, auch ohne Anwesenheit einer harnsauren Diathese, und ohne dass eine vermehrte Harnsäurebildung im Organismus stattfindet, Vorschub leisten. — Indem wir betreffs der harnsauren- und oxalsauren Diathese die Anschauungen festhalten, welche einer von uns (Ebstein) in seinen früheren Arbeiten[1]) insbesondere auch mit Rücksicht auf die Harnsteinbildung vertreten hat, verwahren wir uns ausdrücklich dagegen, jede durch vermehrte Ausscheidung sich kundgebende vermehrte Bildung der Harnsäure für das Produkt einer Diathese anzuerkennen. Die harnsaure Diathese ist eine angeborene, vererbbare, auf einer eigenartigen Gestaltung des Stoffwechsels beruhende individuelle Anlage, bei welcher sich nicht einmal eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung zu finden braucht. Es ist überall nicht nothwendig, dass diese harnsaure Diathese wirksam wird, sie kann, wie es scheint dauernd latent bleiben, wenn nicht gewisse Gelegenheitsursachen die Entwickelung der unter ihrem Einflusse entstehenden Krankheitssymptome veranlassen. Wir vermögen aus den eben erörterten Gesichtspunkten nicht mit Leube[2]) anzunehmen, dass die Leukämie vielleicht der einzige Krankheitszustand sei, bei dem eine harnsaure Diathese anerkannt werden müsse, weil wir bei der Leukämie nicht eine bestimmte Diathese oder Disposition annehmen können; denn die vermehrte Harnsäurebildung bezw. Ausscheidung bei der Leukämie ist lediglich ein

---

1) Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 137, ferner: Regimen bei der Gicht. Wiesbaden 1885. S. 29; Endlich: Harnsteine. S. 144, 159, 162 und 172.

2) Leube in Salkowski und Leube, Lehre vom Harn. Berlin 1882. S. 417.

Produkt dieser Krankheit[1]). Bei der mit der Leukämie gelegentlich sich vergesellschaftenden Urolithiasis uratica[2]) braucht deshalb — wenn nicht bei einem mit angeborener harnsaurer Diathese behafteten Individuum sich zufällig Leukämie entwickelt — an den Einfluss einer Diathese überhaupt nicht gedacht zu werden. Die doch wohl wahrscheinlich zu den Infektionskrankheiten zu zählende Leukämie vermag die Harnorgane derartig in Mitleidenschaft zu ziehen, dass das zur Bildung des organischen Gerüstes der Harnsteine erforderliche Material sehr wohl dabei entstehen kann, und wenn nun noch eine vermehrte Harnsäurebildung dazukommt, werden die Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresteinen völlig erfüllt sein, ja es braucht dazu wohl nicht einmal eines Ueberschusses an Harnsäure. Es bleibt aber, wofern ein solcher Ueberschuss von Harnsäure vorhanden ist, immer noch zu bedenken, ob er nicht an sich und nicht die die Leukämie erzeugenden Noxen die erwähnte für die Bildung des organischen Gerüstes nothwendige Schädigung der Harnorgane erzeugt. — Der Leser wird aus diesen Ueberlegungen ersehen, dass die Verhältnisse sich hier ziemlich complicirt gestalten dürften. Die von uns vertretenen Anschauungen haben das für sich, dass sie Versuchen am lebenden Thiere entlehnt sind, welche sich freilich mutatis mutandis auch auf pathologische Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen. Sie lehren für die Praxis zunächst die Schwierigkeiten in diagnostischer Beziehung, die, wie uns scheint, sehr unterschätzt werden. Man hat versucht, aus der Harnbeschaffenheit sichere Zeichen wie für die Erkenntniss der harnsauren Diathese und ihrer Symptome überhaupt so besonders auch für harnsaure Steine abzuleiten. Hierher gehören auch die jüngsten Bestrebungen von E. Pfeiffer, der hierzu die Zurückhaltung der Harnsäure eines solchen Harns auf dem Harnsäurefilter benutzt hat. Einer von uns (Ebstein) glaubt in seinem Buche: „Beiträge zur Lehre von

1) vergl. Ebstein „Regimen bei der Gicht". S. 29.

2) vergl. Ebstein, Harnsteine S. 10, 12 und 164, sowie Lueder, J., Beitr. z. Lehre von der Leukämie mit bes. Berücksichtigung der Steinbildung. Inaug.-Dissertation. Göttingen 1888.

3) cf. Ebstein, D. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 44, 1889. S. 385.

der harnsauren Diathese"[1]) an der Hand von Beispielen nachgewiesen zu haben, dass diese Bestrebungen, so dankenswerth auch die durch sie gegebene Anregung immer sein mag, abgesehen von den Mängeln der angewandten Methode, auch aus sachlichen Gründen zum mindesten für viele Fälle zutreffende Ergebnisse nicht liefern können. Gleichgiltig ob harnsaure Steine auf infektiöser Basis oder in Folge harnsaurer Diathesis oder im Gefolge einer Combination beider sich entwickeln, so kann von vornherein, um hier nur ein Beispiel anzuführen, nicht erwartet werden, dass thatsächlich zu allen Zeiten der Harn solcher Kranken, welche schubweise harnsaure Steine bilden und entleeren, alle die Eigenschaften bei der Untersuchung zeigen wird, welche er zur Zeit der Harnsteinbildung hatte. Die Versuche an unseren mit Oxamid gefütterten Thieren haben uns nach dieser Richtung wenigstens so viel gelehrt, dass trotz der Ausscheidung von auch sehr reichlichen Oxamidsedimenten mit dem Harn sich nicht folgern lässt, dass eine Bildung wirklicher Oxamidconcremente stattgefunden hat. Wir halten den Abgang derselben mit dem Harn bei unseren Fütterungsversuchen in dieser Beziehung für das einzig sichere diagnostische Zeichen. Wir glauben auch, dass für die Diagnose der menschlichen Nierensteine das Gleiche gilt.

Wir hoffen, dass unsere Versuche das ihrige dazu beitragen werden, einer Reihe alter und jeder sicheren thatsächlichen Unterlage entbehrenden Theorien über die Steinbildung in den Nieren den Boden zu entziehen. Immer noch sehen wir solche auftauchen. Maschka[2]) glaubt, dass die Steinbildung in den Nieren meist auf Grund einer länger dauernden Cirkulationsstörung zu Stande kommt und dass die Verlangsamung des Blutstromes und die Herabsetzung des Blutdruckes ein leichteres Ausfallen der betreffenden steinbildenden Substanzen veranlassen. „Diese beiden Momente", sagt Maschka, „die Verlangsamung des Stromes in den Nierenwegen und die Schwellung und Auflockerung der Wände derselben sind Hauptursachen der Ablagerung der Steinbildner und müssen beide wahrscheinlich gleich-

1) Wiesbaden 1891, daselbst finden sich auch ausführliche Literaturangaben.

2) Maschka, Zur Pathogenese der Nierensteine. Zeitschr. für Heilkunde. Prag 1887. S. 169.

zeitig vorhanden sein.“ Max Stern[2]) hat unter der Anleitung von O. Bollinger diese Angaben an der Hand von ca. 4000 Sektionen, welche in den Jahren 1882 bis 1887/88 im Münchener pathologischen Institut gemacht wurden, einer Prüfung unterzogen. Stern ist bei sehr vorsichtiger und umsichtiger Beurtheilung der Sachlage zu der Fragestellung gelangt: ob nicht Herzaffektionen, besonders Entartung des Muskels in Gemeinschaft mit einer vorhandenen Diathese die Grundlage zur Entwickelung von Harn- besonders Nierensteinen abgeben? Stern hat diese Frage dahin beantwortet, dass, selbst wenn noch weit häufiger als es thatsächlich geschieht, bei den Fällen von Steinkrankheit gleichzeitig Veränderungen des Herzens bei der Leichenöffnung gefunden würden, sich auf Grund klinischer Thatsachen doch nicht die Behauptung aufrecht erhalten lassen würde, dass zu der Zeit, wo die Steinbildung beziehungsweise die ersten Steine entleert wurden, immer oder auch nur fast immer bereits Symptome einer Erkrankung des Herzens vorhanden waren. Aber zugegeben, dass auch letzteres der Fall sei, würde sich doch nicht erweisen lassen, dass die Steinbildung das Secundäre und die Herzerkrankung das Primäre sei; denn wir wissen nur zu gut, dass unter dem Einfluss der harnsauren Diathese ebenso wie andere Organe auch das Herz geschädigt wird, und wir werden zugeben müssen, dass beide, die Herzkrankheit und die Steinbildung, obwohl von derselben Ursache bedingt, durchaus unabhängig von einander entstehen können. Auch betreffs der Würdigung des von Maschka beschuldigten ätiologischen Moments sind unsere Versuche sehr lehrreich. Wir haben bei denselben ausser an den Harnorganen keine Organveränderungen, insbesondere auch keine Störung des Herzmuskels gefunden, selbst nicht in den Fällen, wo die Zahl der gebildeten Harnsteine eine so erhebliche und die Grösse einzelner derselben verhältnissmässig eine so bedeutende war, wie sie beim Menschen im allgemeinen nur selten vorkommt. Wenn steinbildende Substanzen, welche im Stande sind, sich das Material für das organische Gerüst, welches zum Aufbau der Harnsteine nothwendig ist, selbst zu präpariren, in genügender

[2]) Stern, Max, Zur Pathogenese der Harnsteine. Inaugural-Dissertation. München 1889.

Menge vorhanden sind — und als solche dürfen wohl, wie das Oxamid bei Thieren, nach dem was von einem von uns (Ebstein) in seinen Arbeiten über die Gicht und Harnsteine nachgewiesen worden ist, vor allem die Harnsäure, aber auch, wie wir anzunehmen geneigt sind, die Oxalsäure angesehen werden — bedarf es keiner weiteren Ursache für die Entstehung von Nierensteinen. Bei den Harnsteinen, wo bezw. die betreffenden Steinbildner dies nicht vermögen, müssen andere Ursachen, wohl immer infektiöser Natur, als Erzeuger des Materials für das organische Gerüst angesehen werden. Dass aber die durch Herzkrankheiten bedingten Circulationsstörungen und überdies auch noch manche andere Dinge der Entstehung der Harnsteine Vorschub leisten und ihr Wachsthum begünstigen können, indem sie in irgend einer Weise die von uns aufgestellten Grundbedingungen für die Harnsteinbildung fördern helfen können, unterliegt keinem Zweifel. Es liegt aber ausser dem Rahmen dieser Arbeit, hier auf diese und andere bei der Harnsteinbildung in Frage kommenden secundären ätiologischen Momente näher einzugehen.

Was die therapeutische Seite bei den von uns experimentell erzeugten Nierensteinen betrifft, so würden wir, wenn wir darnach gestrebt hätten, dieselben innerhalb des Thierkörpers aufzulösen, damit kein Glück gehabt haben; denn die Lösungsverhältnisse des Oxamids sind, wie wir ja gesehen haben, wenig günstige. Es würde allein möglich gewesen sein, die Ausschwemmung der Oxamidconcremente, so lange sie noch die Harnwege passiren konnten, durch reichlichen Wassergenuss zu befördern. Dieser therapeutischen Indication haben unsere Versuchshunde wenigstens instinktiv genügt, indem sie sämmtlich während der Oxamidfütterung viel Wasser zu sich nahmen und auch entsprechend reichlich urinirten. Unsere Versuchsergebnisse waren ja bei den Hunden recht gute, sie würden wahrscheinlich wohl noch bessere gewesen sein, wenn der Wassergenuss beziehungsweise die Diurese derselben geringfügiger gewesen wäre. Bekanntlich spielt auch bei der Behandlung der menschlichen Nierensteine die Ausschwemmung der kleinen Concremente, welche die Harnwege noch passiren können, die wesentlichste Rolle, wobei freilich, was die Harnsäure- und Uratsteine anlangt, die harnsäurelösenden Eigenschaften gewisser Arzneimittel und vor-

nehmlich von Mineralwässern eine nicht zu unterschätzende Bedeutung haben. Wegen der hier in Betracht kommenden Alkalien bezw. alkalischen Mineralwässer u. s. w. dürfen wir auf die Auseinandersetzungen verweisen, welche einer von uns (Ebstein) a. a. O.[1]) gemacht hat. Hier mag darauf hingewiesen werden, dass das von der chem. Fabrik auf Aktien in Berlin vorm. E. Schering in den Handel gebrachte Piperazin (Piperazin Widmann), welches übrigens Oxamid nicht löst, wegen seiner harnsäurelösenden Eigenschaften und seiner anscheinenden Ungefährlichkeit berufen sein dürfte, eine Rolle in der Behandlung der Harnsäure- und Uratsteine zu spielen[2]). Für die Prophylaxe ergibt sich betreffs der menschlichen Harnsteine aus unseren Versuchen, welche gelehrt haben, dass die Einverleibung gewisser Harnsteinbildner bei gewissen Thieren sicher Nieren- bezw. Steine auch in den harnableitenden Wegen zu erzeugen vermag, eine Bestätigung des von einem von uns (Ebstein)[3]) ausgesprochenen Verbotes oxalsäurereicher Nahrungs- und Genussmittel bei Personen, welche — in dem a. a. O. ausführlich begründeten Sinne — an oxalsaurer Diathese leiden. Ausserdem aber lässt sich aus unseren Versuchen wohl auch eine Verschärfung und Ausdehnung dieses Verbotes auf alle die Personen rechtfertigen, welche überhaupt aus irgend einem Grunde zur Entwickelung von Harnsteinen disponiren, sowie auch im allgemeinen der Rath, mit dem Genuss solcher oxalsäurehaltiger Nahrungs- nnd Genussmittel recht vorsichtig zu sein.

---

1) Ebstein, Harnsteine S. 260.

2) Circular der genannten Fabrik vom 1. XII. 1890; cf. auch Therap. Monatshefte 1891. 1. Heft. S. 39, vergl. oben S. 115, sowie endlich Ebstein und Sprague. Berl. Kl. Wochenschr. 1891. Nr. 14.

3) Ebstein, Harnsteine S. 278.



ATLAS

ENTHALTEND

SECHS TAFELN IN LICHTDRUCK.

Die Lichtdrucke sind von J. B. Obernetter in München nach Negativen ausgeführt, die einer von uns (Nicolaier) von den Präparaten hergestellt hat. Bei keinem Lichtdruck wurde irgend welche Retouche in Anwendung gezogen.

Sämmtliche Präparate sind auf Eosinsilberplatten von Otto Perutz in München aufgenommen, die microscopischen bei Gaslicht (Triplexbrenner von Schmidt & Haensch, Berlin, und gelbes Lichtfilter). Die Schnitte waren mit Boraxcarmin bezw. Bismarckbraun gefärbt.

Tafel I.

Tafel I.

Fig. 1 und 2. Längsdurchschnitt durch die hydronephrotischen Nieren eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch IX). In den erweiterten Nierenbecken liegen Oxamidsteine, 1/2 natürlicher Grösse. (Vergl. S. 44 und 45).



Fig. 1.



Fig. 2.

A. Nicolaier photogr.

Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.



Tafel II.

Tafel II.

Fig. 3. Kugelförmige Aggregate von Oxamidnadeln aus dem Harnsediment eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch VI). Vergrösserung: 124. (Vergl. S. 69 Z. 8 v. u.).

Fig. 4. Querschnitt durch die Marksubstanz einer Hundeniere nach Oxamidfütterung (Versuch V). Vergrösserung: 230. Man sieht ein Harnkanälchen angefüllt mit Oxamidnadeln und in der Umgebung desselben Anhäufungen von Rundzellen.

(Vergl. die Beschreibung auf S. 33).

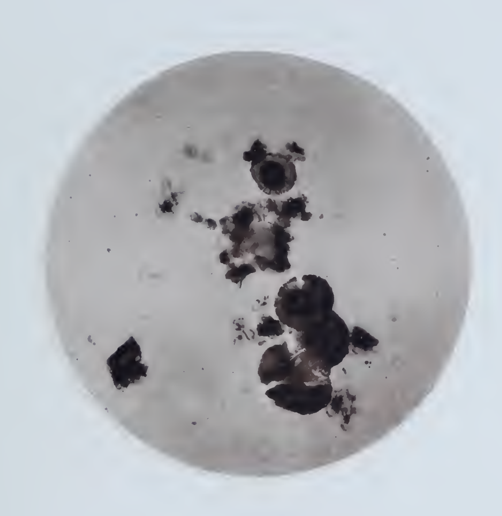


Fig. 3.

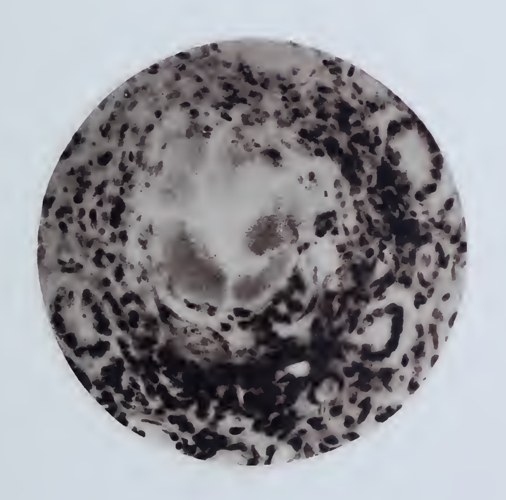
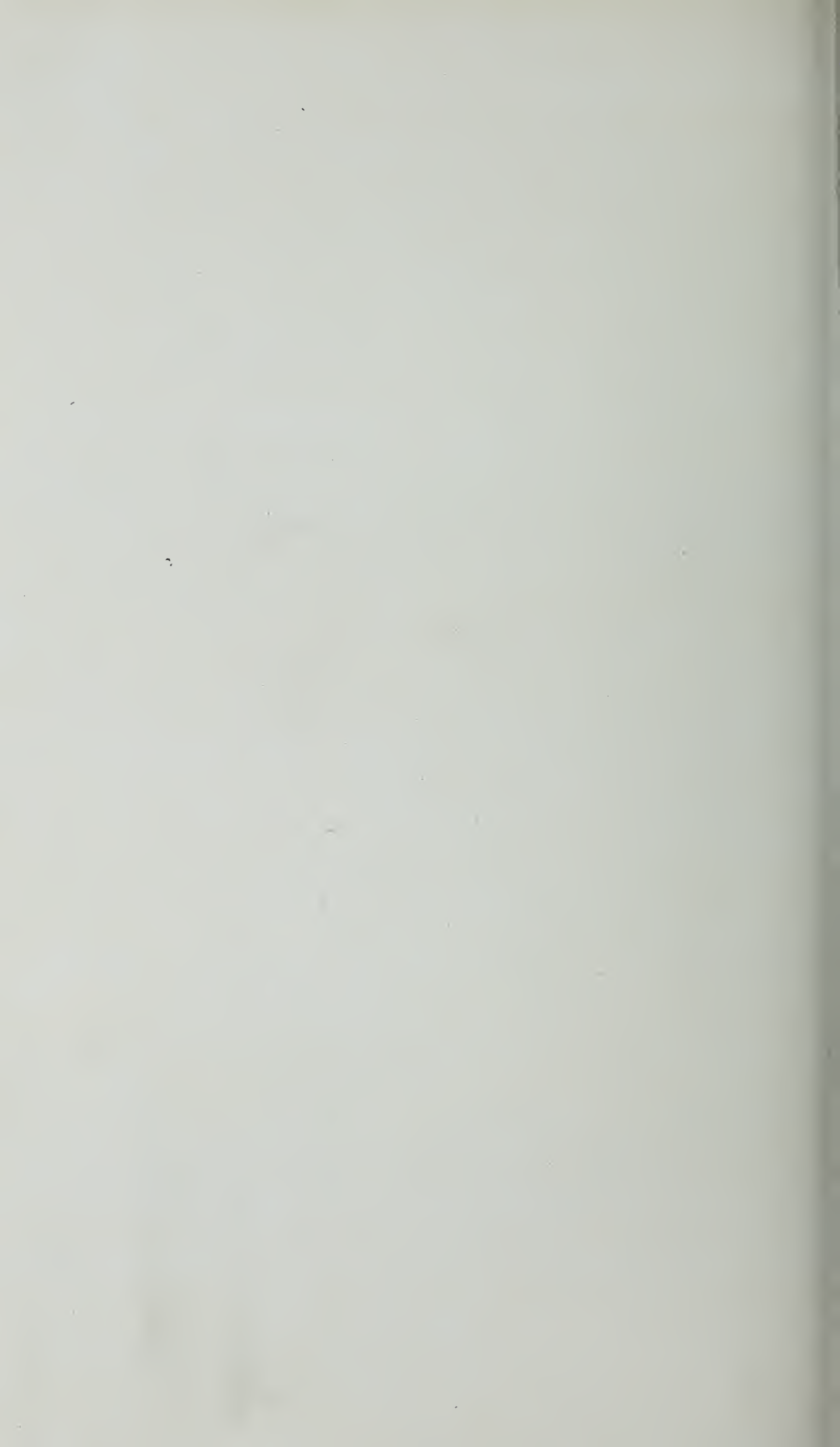


Fig. 4.

A. Nicolaier photogr. Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.



Tafel III.

Tafel III.

Fig. 5. Durchschnitt durch den Harnleiter eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch III). Vergrösserung: 95. Die die freie Fläche des Harnleiters überragende, in das Uebergangsepithel eingebettete Protoplasmamasse zeigt in ihren centralen Partien eine Oxamidablagerung, welche, wie sich bei starker Vergrösserung ergibt, aus radiär angeordneten Oxamidnadeln besteht. (Vergl. die Beschreibung auf S. 27 Z. 2 v. u.).

Fig. 6. Durchschnitt durch den Harnleiter eines Hundes (Versuch VIII). Vergrösserung: 110. Es finden sich analoge Verhältnisse wie bei dem in Fig. 5 abgebildeten Präparat, nur ist die Oxamidablagerung hier weit ausgedehnter, der Protoplasmamantel ist schmal, und es liegt das kleine Concrement frei in einer Ausbuchtung des Harnleiters. (Vergl. S. 41).



Fig. 5.

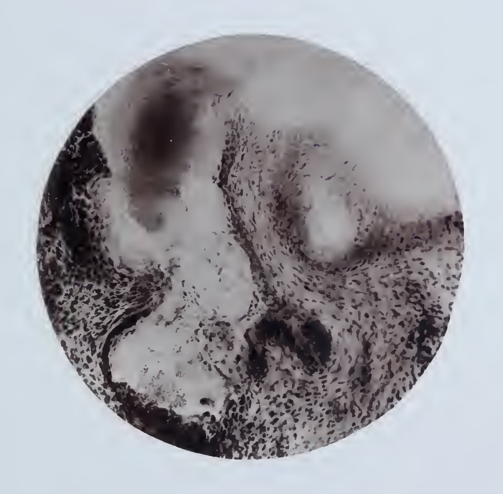
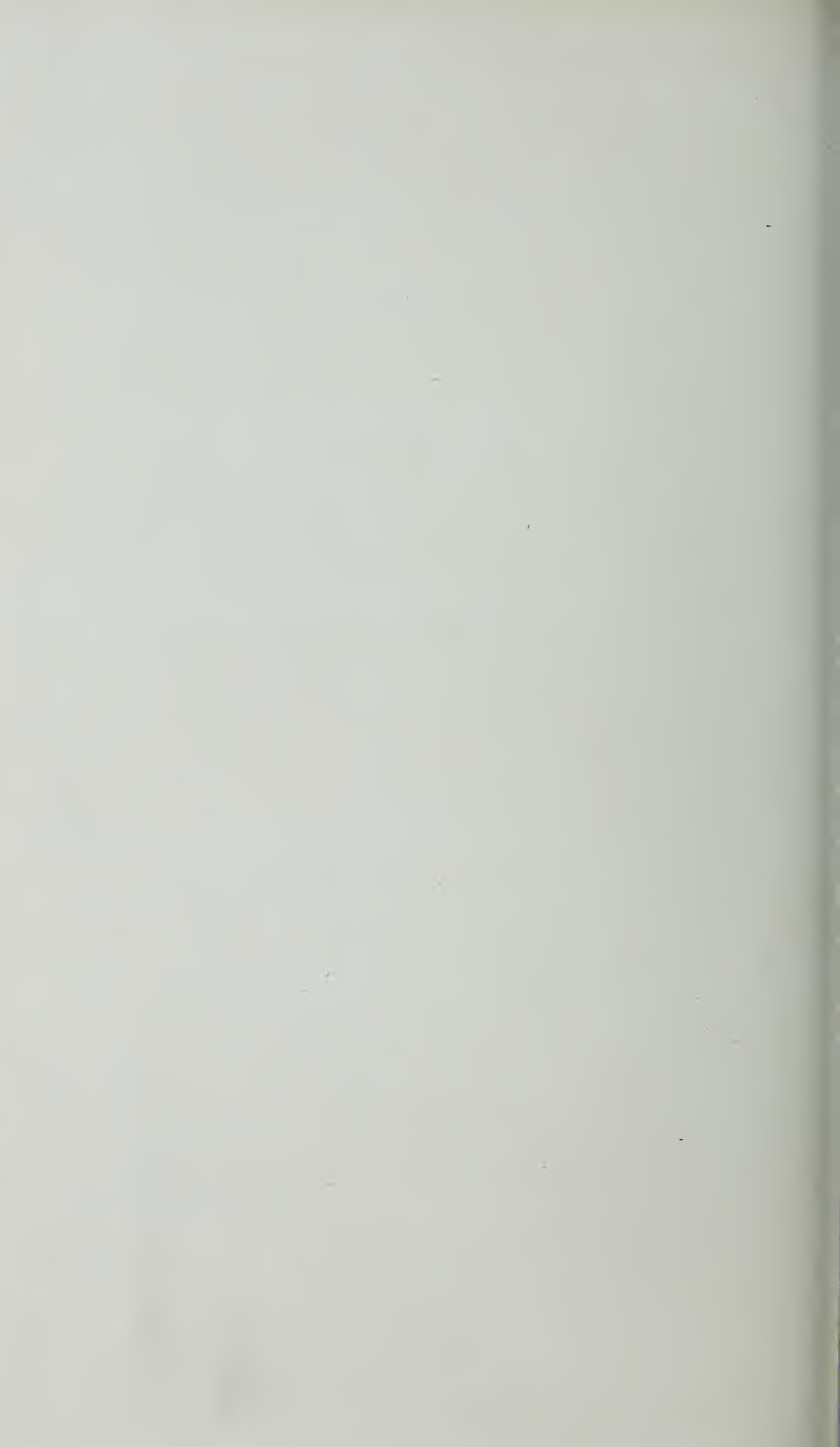


Fig. 6.

A. Nicolaier photogr. Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.



Tafel IV.

Tafel IV.

Fig. 7. Dünnschliff eines Oxamidsandkornes aus der Harnblase eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch I). Vergrösserung: 28. (Vergl. die Beschreibung auf S. 75 und 76).

Fig. 8. Dünnschliff eines Oxamidsteines aus dem Nierenbecken eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch III). Vergrösserung: 28. (Vergl. die Beschreibung auf S. 75 und 76).

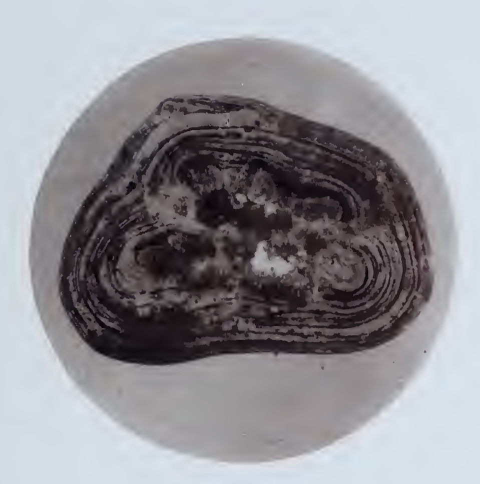


Fig. 7.



Fig. 8.

A. Nicolaier photogr. Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.



Tafel V.

Tafel V.

Fig. 9. Schnitt durch das organische Gerüst eines Oxamidsteines aus dem Nierenbecken eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch III). Vergrösserung: 28. (Vergl. die Beschreibung auf S. 77).

Fig. 10. Dünnschliff eines Oxamidsteines, dasselbe Präparat wie in Fig. 8, aber stärker vergrössert. Vergrösserung: 65. (Vergl. die Beschreibung auf S. 75 und 76).

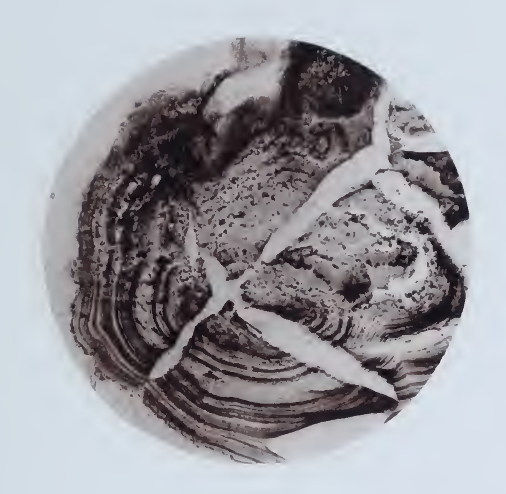


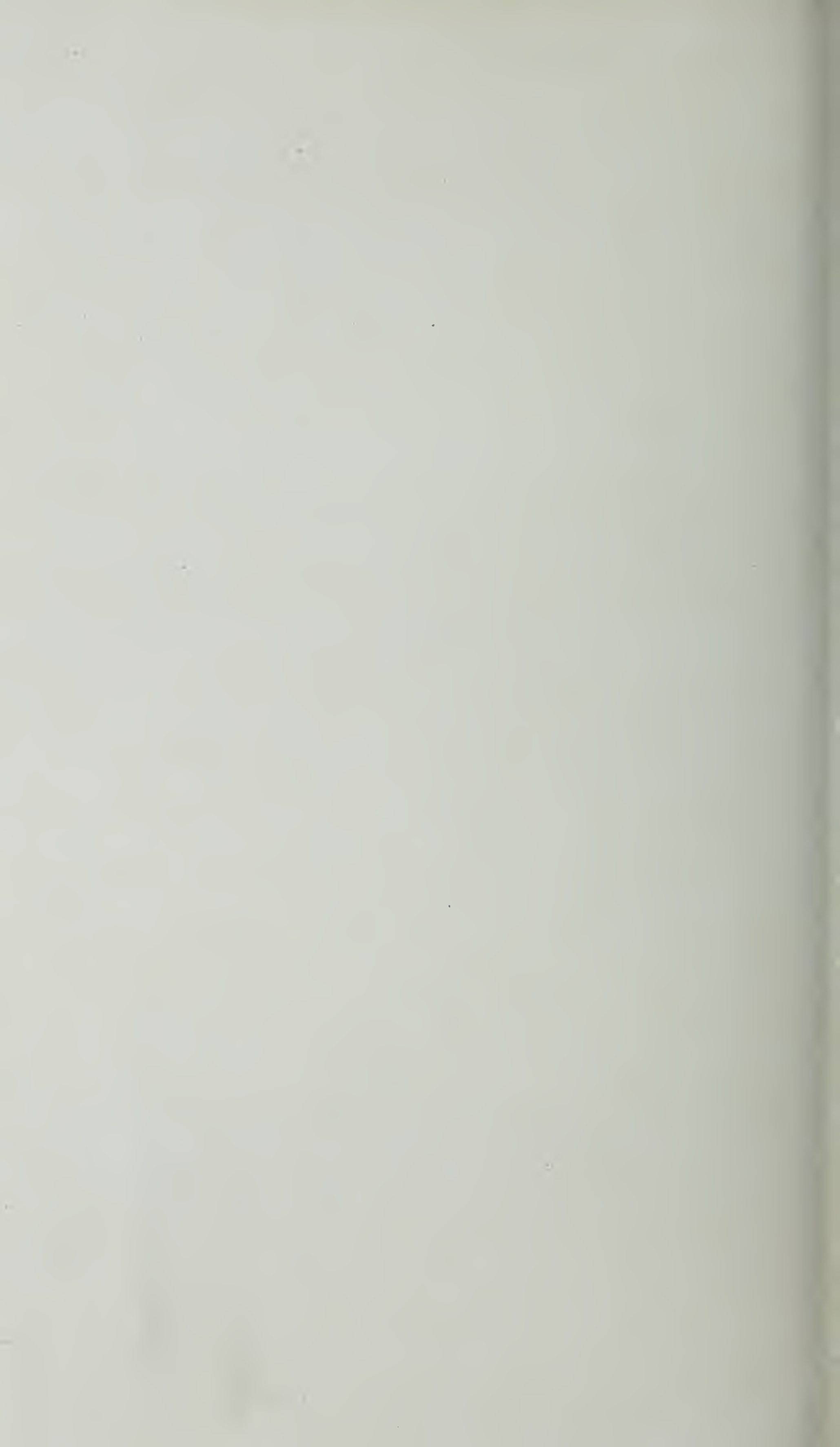
Fig. 9.



Fig. 10.

A. Nicolaier photogr. Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.



Tafel VI.

Tafel VI.

Fig. 11. Schnitt durch das organische Gerüst eines Oxamidsteins, dasselbe Präparat wie in Fig. 9, aber stärker vergrössert. Vergrösserung: 110. (Vergl. die Beschreibung auf S. 77).

Fig. 12. Dünnschliff eines Oxamidsteines aus der Blase eines mit Oxamid gefütterten Hundes (Versuch IX). Vergrösserung: 110. (Vergl. die Beschreibung auf S. 75 und 76).

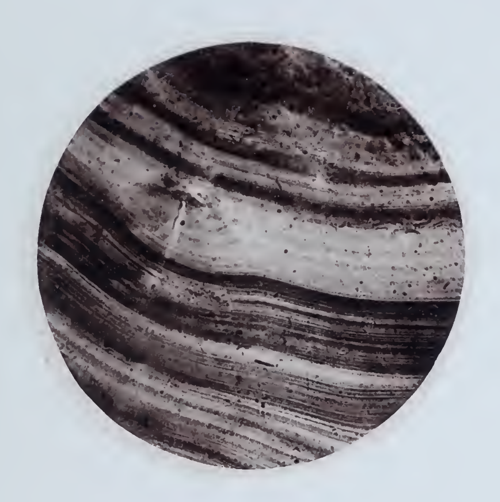


Fig. 11.

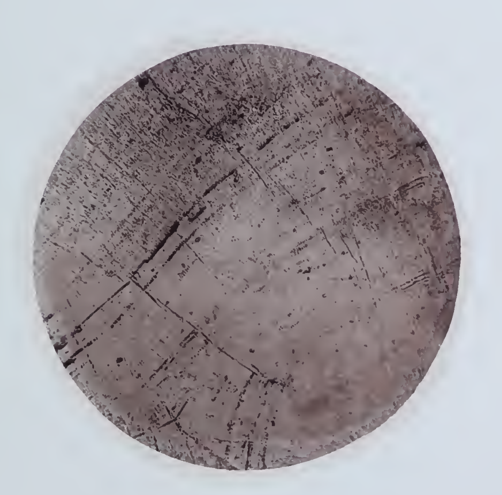


Fig. 12.

A. Nicolaier photogr. Crayondruck von J. B. Obernetter in München.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

